

Crecimiento prepuberal en la drepanocitosis

Prepubertal growth in sickle cell disease

Jesús Serrano Mirabal, Tania García Peralta, Eva Svarch, Andrea Menéndez Veitia, Sergio Machín García

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción : La drepanocitosis es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en el mundo y representa un problema de salud pública para muchos países. Se asocia a un crecimiento y desarrollo retardados cuando se comparan estos pacientes con niños sanos de la misma edad y sexo. Los factores responsables del retraso del crecimiento en la drepanocitosis no se conocen bien.

Objetivo: Describir las características del crecimiento prepuberal y el estado nutricional de un grupo de pacientes con drepanocitosis atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología.

Método : Se estudiaron 93 pacientes con drepanocitosis con edades entre 3 y 10 años, 61 con anemia drepanocítica (AD) y 32 con hemoglobinopatía SC (HSC). Se utilizaron como indicadores de crecimiento: el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), las tablas de evaluación nutricional y se compararon con los patrones nacionales. Se correlacionó el cuadro clínico y los niveles de hemoglobina fetal (HbF) con los indicadores de crecimiento.

Resultados: No existieron diferencias significativas en la talla y el peso entre ambos sexos. Los pacientes con HSC tuvieron una talla e IMC significativamente mayores que los pacientes con AD. El 86 % de los pacientes estaban por encima del 10 percentil. El número de eventos clínicos, el tamaño del hígado y del bazo no influyeron en el crecimiento. Se observó una relación inversa entre el número de crisis vasocclusivas dolorosas y el IMC en los varones. Los niveles más altos de HbF se correlacionaron con crecimiento favorable, pero sin significación estadística.

Conclusiones: El seguimiento sistemático, el correcto manejo familiar, el tratamiento precoz de las complicaciones y la nutrición adecuada influyen favorablemente en el crecimiento y desarrollo de los niños con drepanocitosis.

Palabras clave : crecimiento, desarrollo, anemia drepanocítica, hemoglobinopatia SC.

ABSTRACT

Introduction : Sickle cell disease is one of the most common genetic diseases in the world and represents a public health problem for many countries. It is associated with delayed growth and development when these patients compared with healthy children of the same age and sex. The factors responsible for stunting in sickle cell disease are not well understood.

Objective : To describe characteristics of prepubertal growth and nutritional status of a group of patients with sickle cell disease at the Institute of Hematology and Immunology.

Methods: 93 patients with sickle cell disease were studied aged 3 to 10 years, 61 with sickle cell disease (AD) and 32 with hemoglobinopathy SC (HSC). We were used as indicators of growth: weight, height, body mass index (BMI), nutritional assessment tables and compared with national standards the clinical picture and levels of fetal hemoglobin (HbF) with growth indicators correlated.

Results : No significant differences in size and weight between the sexes. HSC patients were significantly older than patients with AD height and BMI. 86% of patients were above 10 percentile. The number of clinical events, the size of the liver and spleen did not influence growth; an inverse relationship between the number of painful vasoocclusive crises and BMI was observed in males. The highest levels of HbF were correlated with favorable growth, but without statistical significance.

Conclusions: The systematic monitoring, proper family management, early treatment of complications and proper nutrition favorably influence the growth and development of children with sickle cell disease.

Keywords: growth, development, sickle cell disease, SC hemoglobinopathy.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en el mundo y representa un problema de salud pública para muchos países. Durante años se han estudiado exhaustivamente diferentes aspectos de la drepanocitosis. Se ha planteado que esta enfermedad se asocia a un crecimiento y desarrollo retardados cuando se comparan estos pacientes con niños sanos de la misma edad y sexo ^{1,2}.

Los primeros estudios antropométricos describían pacientes con un hábito corporal clásico: extremidades largas y delgadas, alargamiento del segmento inferior del cuerpo con aumento del diámetro anteroposterior del tórax y bajo peso, entre otras características ³.

En los niños con drepanocitosis se ha demostrado un déficit en el peso más que en la talla cerca de la adolescencia, así como un déficit del crecimiento que aumenta con la edad, más evidente en el sexo masculino que en el femenino. Muchos autores están de acuerdo en que el grado de afectación del crecimiento y desarrollo está relacionado con la gravedad del cuadro clínico y con los niveles de HbF. Estas alteraciones son más evidentes en la AD que en la HSC y en la S β Talasemia ⁴⁻⁷.

Se han postulado diferentes hipótesis para explicar los factores responsables del retraso del crecimiento, entre ellas: deficiencias nutricionales, particularmente de

vitaminas y oligoelementos, disfunciones hormonales, factores socioeconómicos, incremento del gasto de energía, trastornos del sistema osteomioarticular, trastornos gastrointestinales, mientras que otros plantean que la causa del pobre crecimiento es multifactorial⁶⁻⁹. La anemia, las infecciones recurrentes y otros aspectos relacionados con la cronicidad de esta enfermedad pueden también ejercer su influencia³. En un estudio realizado en Cuba en 1992 en un grupo seleccionado de pacientes no se encontraron diferencias significativas en el peso, la talla ni la maduración ósea entre los sexos ni los tipos de drepanocitosis. Tampoco se demostraron diferencias con los patrones nacionales¹⁰.

El objetivo de este trabajo es describir las características del crecimiento prepuberal y el estado nutricional de un grupo de pacientes con drepanocitosis atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó 93 pacientes con drepanocitosis (50 del sexo masculino y 43 del femenino) con edades entre 3 y 10 años atendidos en la consulta de hemoglobinopatías del IHI, en un período de cinco años; de ellos, 61 con AD y 32 con HSC. El seguimiento se realizó en consultas trimestrales hasta los 10 años de edad (120 meses).

Se recogieron los datos generales del paciente, así como el sexo, edad en meses, tipo de drepanocitosis, haplotipos, genes alfa, promedio de hemoglobinas fetales anuales, hemogramas, reticulocitos, crisis vasocclusivas dolorosas (CVOD), infecciones, ingresos, transfusiones, tamaño del hígado y el bazo medido en cm por debajo del reborde costal.

Se excluyeron los pacientes menores de 3 años (36 meses) y aquellos que tenían una sola consulta, por falta de datos.

Las mensuraciones realizadas fueron las siguientes:

- Talla: se utilizó el estadiómetro fijo marca Harpenden para los pacientes de 3 años (36 meses) o más, con una aproximación de 0.1cm y se expresó en centímetros (cm).
- Peso: se empleó una balanza de resorte modelo Smic con una aproximación de 0,1 kg y se expresó en kg.

Las mensuraciones se realizaron en la primera consulta y fueron repetidas con una diferencia de tiempo no menor de 12 meses ni mayor de 14 meses. La metodología para su obtención fue la utilizada convencionalmente y siempre por la misma técnica antropometrista.

A partir de ellas se calculó el índice de masa corporal (IMC) según la fórmula:

$$IMC = \frac{PESO \ (kg)}{TALLA^2 \ (m)}$$

Se evaluó el estado nutricional según las tablas de peso para la talla, peso para la edad y talla para la edad¹¹ y los resultados se expresaron en percentiles.

El procesamiento de la información se realizó con el sistema SPSS 15.0 para Windows. Se calcularon la media, las desviaciones estándares (DE) y el rango para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas de las cualitativas. Se utilizó el error estándar de la media (EEM) para las variables hematológicas.

En el estudio de la talla se aplicó el método de los puntajes estándares (z-scores) para realizar la comparación entre las mediciones y los valores nacionales. La

$$Z = \frac{Y_i - X_i}{T_i}$$

fórmula empleada fue la siguiente:

X_i = medición original de la talla del paciente i-ésimo.

Y_i = promedio de la talla nacional para la edad y sexo correspondientes al paciente i-ésimo.

T_i = DE para la edad y sexo correspondientes al paciente i-ésimo.

Los valores nacionales del promedio y DE de la talla se obtuvieron del estudio nacional de crecimiento y desarrollo¹¹. A los puntajes estándares se les aplicó el análisis de la varianza para buscar diferencias significativas.

En el estudio del peso, cada paciente fue clasificado según su edad y sexo en el canal percentilar de la dimensión corporal de acuerdo al estudio nacional referido. Se empleó la escala de ocho canales percentilares:

- 1) menor o igual que el percentil 3.
- 2) mayor del 3 y menor o igual que el percentil 10.
- 3) mayor del 10 y menor o igual que el percentil 25.
- 4) mayor del 25 y menor o igual que el percentil 50.
- 5) mayor del 50 y menor o igual que el percentil 75.
- 6) mayor del 75 y menor o igual que el percentil 90.
- 7) mayor del 90 y menor o igual que el percentil 97.
- 8) mayor o igual que el percentil 97.

A los valores de los canales percentilares se les aplicó la prueba de rangos de Mann-Whitney. El IMC se valoró de forma similar al peso, de acuerdo a su evolución en los canales percentilares para la edad y sexo.

Para el análisis de las variables hematológicas se aplicó el análisis de varianza y se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman, según el tipo de variable. Se correlacionó el cuadro clínico con el número de CVOD, infecciones, ingresos, transfusiones, tamaño del hígado y del bazo con las mensuraciones realizadas. Se correlacionó la talla, el peso y el IMC con el cuadro hematológico y con los haplotipos del bloque de genes β y con los genes α .

El nivel de significación empleado fue $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

La media de edad en la AD fue de $8,44 \pm 1,78$ años para el sexo femenino y de $8,47 \pm 2,27$ años para el sexo masculino. En la HSC la media de edad en las niñas fue de $8,78 \pm 1,73$ años y de $8,65 \pm 2,14$ años en los varones (tabla 1).

Tabla 1. Indicadores del crecimiento en la drepanocitosis

| Indicadores del crecimiento | Anemia drepanocítica | | Hemoglobinopatía SC | |
|-----------------------------|----------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | Femenino (n=28) | Masculino (n=33) | Femenino (n=15) | Masculino (n=18) |
| Peso (kg)* | 23,79 ± 4,06 | 34,79 ± 5,83 | 28,70 ± 7,7 | 27,36 ± 6,69 |
| Talla (cm)* | 126,17 ± 10,02 | 123,41 ± 13,25 | 130,78 ± 12,29 | 128,68 ± 12,41 |
| Índice de Masa Corporal* | 14,88 ± 1,46 | 16,08 ± 1,86 | 16,47 ± 2,16 | 16,26 ± 1,67 |

* $\bar{x} \pm DE$

Al analizar los indicadores del estado nutricional por tipos de drepanocitosis y por sexos se compararon los canales del peso para la talla, peso para la edad e IMC. Los pacientes con HSC tuvieron un IMC significativamente mayor que los pacientes con AD ($p = 0.011$) (tabla 2).

Tabla 2. Indicadores del estado nutricional por sexos en la drepanocitosis

| Indicadores del crecimiento | Anemia drepanocítica | | Hemoglobinopatía SC | |
|-----------------------------|----------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | Femenino (n=28) | Masculino (n=33) | Femenino (n=15) | Masculino (n=17) |
| Peso/ Edad | 19,58 | 24,48 | 25,14 | 27,47 |
| Peso/Talla | 18,95 | 24,36 | 26,32 | 27,71 |
| Índice de Masa Corporal | 18,17 | 24,08 | 27,79 | 28,26 |

En los varones no se encontraron diferencias significativas en estos indicadores al compararlos entre los tipos de drepanocitosis. En las niñas existieron diferencias significativas en el IMC ($p = 0.011$). Las niñas con HSC presentaron un IMC mayor que las niñas con AD. El peso para la talla mostró una diferencia significativa en el límite ($p = 0.05$) y en el peso para la edad la diferencia se mantiene, pero no llega a ser significativa ($p = 0.113$).

Al comparar los valores del peso entre ambos sexos no existieron diferencias significativas. La media del peso en el sexo femenino fue de $25,50 \pm 6,00$ kg y en el masculino de $25,69 \pm 6,20$ kg.

Al analizar el estado nutricional de los pacientes por sexos (tabla 3), el 71,42 % de las niñas se encontraron por encima del 10 percentil y 8 niñas con AD por debajo o igual al 10.

Tabla 3. Estado nutricional en la drepanocitosis

| Tipo | Sexo | Indicadores del crecimiento | Canal percentilar (n; %) | | | | |
|----------------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|------------|-------------|-----------|--------|
| | | | ≤ 3 | 3,1 - ≤ 10 | 10,1 - ≤ 90 | 90,1 - 97 | > 97 |
| Anemia drepanocítica | Femenino | Peso/Edad | 0; 0 | 2; 7,1 | 24; 85,7 | 2; 7,1 | 0; 0 |
| | | Peso/Talla | 3; 10,7 | 5; 17,9 | 20; 71,4 | 0; 0 | 0; 0 |
| | | Talla/ Edad | 0; 0 | 2; 7,15 | 23; 82,14 | 3; 10,71 | 0; 0 |
| | | Índice de Masa Corporal | 3; 10,7 | 5; 17,9 | 20; 71,4 | 0; 0 | 0; 0 |
| | Masculino | Peso/ Edad | 0; 0 | 4; 12,1 | 24; 72,7 | 4; 12,1 | 1; 3,0 |
| | | Peso/Talla | 1; 3,0 | 3; 9,1 | 26; 78,8 | 2; 6,1 | 1; 3,0 |
| | | Talla/ Edad | 1; 3,0 | 7; 21,2 | 22; 66,7 | 2; 6,1 | 1; 3,0 |
| | | Índice de Masa Corporal | 1; 3,0 | 3; 9,1 | 26; 78,8 | 2; 6,1 | 1; 3,0 |
| Hemoglobinopatía SC | Femenino | Peso/Edad | 0; 0 | 0; 0 | 12; 80 | 3; 20 | 0; 0 |
| | | Peso/Talla | 0; 0 | 0; 0 | 14; 93,3 | 1; 6,7 | 0; 0 |
| | | Talla/ Edad | 0; 0 | 0; 0 | 14; 93,3 | 1; 6,7 | 0; 0 |
| | | Índice de Masa Corporal | 0; 0 | 0; 0 | 14; 93,3 | 1; 6,7 | 0; 0 |
| | Masculino | Peso/ Edad | 0; 0 | 1; 5,9 | 12; 70,6 | 3; 17,6 | 1; 5,9 |
| | | Peso/Talla | 0; 0 | 1; 5,9 | 14; 82,3 | 2; 11,8 | 0; 0 |
| | | Talla/ Edad | 0; 0 | 3; 17,6 | 11; 64,7 | - | - |
| | | Índice de Masa Corporal | 0; 0 | 1; 5,9 | 14; 82,3 | 2; 11,8 | 0; 0 |

En los varones el 90 % se ubicó por encima del 10 percentil y 5 niños, 4 con AD y 1 con HSC se encontraron por debajo o igual al 10 percentil. Un niño con AD se ubicó por encima del 97 percentil. De 93 pacientes en los que se evaluó el estado nutricional solo 13 (13,97 %) estuvieron por debajo o igual al 10 percentil.

La media de la talla en el sexo femenino fue de $127,78 \pm 10,95$ cm y en el masculino de $125,78 \pm 13,09$ cm. No existieron diferencias significativas ($p = 0.09$) en la talla entre ambos sexos; no obstante, los varones mostraron una tendencia a estar más afectados que las niñas (valores muy negativos de los z-scores: $-0,1972 \pm 1,0667$). Con relación al comportamiento de la talla por tipo de drepanocitosis (tabla 1) se encontró que los pacientes con HSC tuvieron valores por encima de los pacientes con AD, independientemente del sexo, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0.036$). En los pacientes del sexo masculino no se detectaron diferencias significativas ($p = 0.073$) entre los tipos de drepanocitosis, aunque la talla de los

varones fue mayor en la HSC que en la AD. En las niñas no se detectaron diferencias significativas en la talla entre los tipos de drepanocitosis aunque ésta fue mayor en las niñas con HSC ($p = 0.158$).

Al correlacionar el cuadro clínico con los indicadores del crecimiento se encontró que en el sexo masculino no hubo diferencias significativas entre la talla y el número de eventos clínicos, el tamaño del hígado y del bazo. Existió relación entre el número de CVO y el IMC, en la medida en que aumenta el número de CVOD disminuye el canal del percentil del IMC ($p = 0.05$). El aumento en el número de transfusiones disminuyó el canal percentilar del IMC pero la diferencia no llega a ser significativa.

En el sexo femenino el número de eventos clínicos analizados no parece influir en la talla alcanzada. De forma similar ocurre para el tamaño del hígado y del bazo. Para los restantes indicadores (peso para la edad, peso para la talla e IMC) no se encontraron diferencias significativas para ninguno de los eventos clínicos.

Se analizaron los valores de la Hb, la HbF y los reticulocitos por sexos y tipos de drepanocitosis y su correlación con los indicadores del estado nutricional (tabla 4 y 5). De 23 niñas con AD, 15 se ubicaron entre el 25 y el 75 percentil con relación a la talla para la edad. En estas pacientes la media de Hb fue de $82,0 \pm 3,00$ g / L; con una HbF de $5,23 \pm 1,20$ % y conteos de reticulocitos en $11,0 \pm 1,10$ %. Con relación al peso para la edad la mayoría de las pacientes ($n=12$) estuvieron ubicadas por encima del 25 y por debajo del 75 percentil con una Hb en $79,0 \pm 4,00$ g/L, con HbF en $4,97 \pm 1,21$ % y reticulocitos en $12,00 \pm 1,10$ % en el mismo canal percentilar. De forma similar ocurrió para el peso, para la talla y el IMC.

En los varones con AD, 11 de 29 niños se ubicaron entre el 25 y el 75 percentil de la talla para la edad, con niveles de Hb de $77,0 \pm 4,00$ g/L y presentaron niveles de HbF en $4,25 \pm 0,98$ % y valores de reticulocitos en $(16,7 \pm 2,9)$. Se observó que los niveles más altos de HbF y más bajos de reticulocitos coincidieron con los pacientes que estuvieron en un percentil igual o mayor de 75. Con relación al peso para la edad el comportamiento fue similar. En cuanto al peso para la talla y el IMC los niveles más altos de HbF correspondieron a los pacientes ubicados en más del 25 y menos del 75 percentil, con valores medios de $6,61 \pm 1,89$ %; de igual forma los niveles más altos de reticulocitos con una media de $16,6 \pm 1,7$ % se ubicaron en este canal percentilar en 17 pacientes y la Hb fue de $75,0 \pm 3,00$ g/L.

En los pacientes con HSC del sexo femenino al analizar el peso para la edad, el peso para la talla, la talla para la edad y el IMC la mayoría se ubicó por encima del 25 percentil y por debajo del 75. Los niveles más altos de HbF ($3,20 \pm 1,30$ %) se presentaron en aquellas niñas ubicadas en un percentil igual o mayor del 75.

En los varones con HSC al analizar el peso para la talla y el IMC, la mayoría (8 y 11, respectivamente) estuvo ubicado entre el 25 y el 75 percentil en cada indicador. En estos enfermos la Hb fue de $103,0 \pm 2,00$ g / L y $105,0 \pm 2,00$ g / L, respectivamente; y la HbF fue de $2,85 \pm 0,39$ % y $1,90 \pm 0,65$ %.

Los haplotipos del bloque de genes β fueron estudiados en 80 pacientes; 39 presentaron haplotipos Bantú y 41 haplotipos no Bantú. De los 45 varones estudiados 18 tuvieron haplotipos Bantú. No se observaron diferencias significativas en la talla, el peso y el IMC atribuibles a los haplotipos del bloque de genes β .

Tabla 4. Relación entre indicadores del estado nutricional y cuadro hematológico en pacientes femeninas con drepanocitosis

| Indicador | Tipo | Canal Percentilar | CUADRO HEMATOLOGICO | | | | | | | | |
|------------|------|-------------------|---------------------|-----|-----|-------------------|------|------|-----------------------|-------|------|
| | | | Hemoglobina(g/L) | | | Reticulocitos (%) | | | Hemoglobina Fetal (%) | | |
| | | | n | X | EEM | n | X | EEM | n | X | EEM |
| TALLA/EDAD | HSC | ≤10 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >10 - ≤25 | 1 | 90 | - | 0 | - | - | 1 | - | - |
| | | >25 -<75 | 8 | 107 | 2,0 | 4 | 2,45 | 0,69 | 8 | 5,1 | 1,1 |
| | | ≥75 | 4 | 73 | 5,0 | 2 | 1,75 | 0,15 | 4 | 3,8 | 1,7 |
| | AD | ≤10 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >10 - ≤25 | 2 | 78 | 3,0 | 1 | 6,86 | - | 2 | 3,7 | 1,7 |
| | | >25 -<75 | 15 | 82 | 3,0 | 11 | 5,23 | 0,2 | 15 | 11,0 | 1,1 |
| | | ≥75 | 4 | 73 | 5,0 | 3 | 5,97 | 0,19 | 4 | 16,4 | 4,0 |
| PESO/EDAD | HSC | ≤10 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >10 - ≤25 | 1 | 90 | - | 0 | - | - | 1 | 0,8 | - |
| | | >25 -<75 | 6 | 106 | 2,0 | 3 | 1,77 | 0,15 | 6 | 4,3 | 1,2 |
| | | ≥75 | 6 | 106 | 4,0 | 3 | 2,67 | 0,92 | 6 | 5,0 | 1,4 |
| | AD | ≤10 | 2 | 77 | 3,0 | 1 | 2,4 | - | 2 | 9,5 | 7,5 |
| | | >10 - ≤25 | 4 | 80 | 6,0 | 2 | 4,42 | 2,45 | 4 | 15,4 | 7,1 |
| | | >25 -<75 | 12 | 79 | 4,0 | 9 | 4,97 | 1,21 | 12 | 12,0 | 1,1 |
| | | ≥75 | 5 | 80 | 4,0 | 4 | 7,18 | 1,79 | 5 | 13,0 | 3,7 |
| PESO/TALLA | HSC | ≤10 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >10 - ≤25 | 3 | 102 | 6,0 | 1 | 1,5 | - | 3 | 2,3 | 1,7 |
| | | >25 -<75 | 6 | 103 | 3,0 | 3 | 1,8 | 0,12 | 6 | 4,4 | 1,0 |
| | | ≥75 | 4 | 108 | 5,0 | 2 | 3,2 | 1,3 | 4 | 5,9 | 1,9 |
| | AD | ≤10 | 7 | 79 | 3,0 | 5 | 5,91 | 2,1 | 7 | 9,1 | 2,4 |
| | | >10 - ≤25 | 3 | 77 | 4,0 | 2 | 5,5 | 0,5 | 3 | 19,2 | 3,4 |
| | | >25 -<75 | 11 | 79 | 4,0 | 7 | 3,63 | 0,7 | 11 | 14,1 | 2,3 |
| | | ≥75 | 2 | 89 | 1,0 | 2 | 9,35 | 2,85 | 2 | 6,1 | 1,7 |
| IMC | HSC | ≤10 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >10 - ≤25 | 2 | 108 | 3,0 | 1 | 1,5 | - | 2 | 30,0 | 26,0 |
| | | >25 -<75 | 6 | 101 | 3,0 | 3 | 1,8 | 0,12 | 6 | 31,0 | 8,0 |
| | | ≥75 | 5 | 107 | 4,0 | 2 | 3,2 | 1,3 | 5 | 64,0 | 16,0 |
| | AD | ≤10 | 7 | 78 | 3,0 | 5 | 5,02 | 2,19 | 7 | 108,0 | 25,0 |
| | | >10 - ≤25 | 4 | 78 | 3,0 | 3 | 5,95 | 0,54 | 4 | 157,0 | 42,0 |
| | | >25 -<75 | 10 | 79 | 5,0 | 6 | 3,83 | 0,8 | 10 | 139,0 | 25,0 |
| | | ≥75 | 2 | 89 | 1,0 | 2 | 9,35 | 2,85 | 2 | 61,0 | 17,0 |

IMC- Índice de masa corporal AD- Anemia drepanocítica HSC- Hemoglobinopatía SC

De las 35 niñas en las que se estudiaron los haplotipos del bloque de genes β , 21 presentaron haplotipos Bantú. Tampoco existió correlación entre los indicadores del crecimiento y los haplotipos, aunque las niñas con haplotipos no Bantú tuvieron un promedio de la talla algo mayor que las que presentaron haplotipos Bantú.

Los genes α se analizaron en 62 pacientes, 38 varones y 24 hembras. El 57,89 % (22 pacientes) del sexo masculino y el 79,16 % (19 pacientes) del sexo femenino presentaron los 4 genes α . No se observaron diferencias en la talla, el peso y el IMC atribuibles a la presencia de α talasemia en ambos sexos.

Tabla 5. Relación entre indicadores del estado nutricional y cuadro hematológico en pacientes masculinos con drepanocitosis

| Indicador | Tipo | Canal Percentilar | CUADRO HEMATOLOGICO | | | | | | | | |
|------------|------|-------------------|---------------------|-------|-----|-------------------|-------|------|-----------------------|-------|------|
| | | | Hemoglobina(g/L) | | | Reticulocitos (%) | | | Hemoglobina Fetal (%) | | |
| | | | n | Media | EEM | n | Media | EEM | n | Media | EEM |
| TALLA/EDAD | HSC | ≤10 | 3 | 102,0 | 4,0 | 3 | 4,5 | 1,07 | 3 | 7,4 | 2,7 |
| | | >10 - ≤25 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >25 -<75 | 8 | 107,0 | 3,0 | 7 | 2,08 | 0,40 | 8 | 7,2 | 1,8 |
| | | ≥75 | 6 | 104,0 | 3,0 | 4 | 2,65 | 0,37 | 6 | 6,7 | 0,9 |
| | AD | ≤10 | 7 | 75,0 | 5,0 | 1 | 5,7 | - | 7 | 11,6 | 2,9 |
| | | >10 - ≤25 | 6 | 72,0 | 5,0 | 5 | 6,92 | 2,65 | 6 | 16,4 | 1,7 |
| | | >25 -<75 | 11 | 77,0 | 4,0 | 6 | 4,25 | 0,98 | 10 | 16,7 | 2,9 |
| | | ≥75 | 5 | 84,0 | 7,0 | 3 | 6,23 | 2,54 | 5 | 10,6 | 1,7 |
| PESO/EDAD | HSC | ≤10 | - | - | - | 1 | 4,6 | - | 1 | 10,5 | - |
| | | >10 - ≤25 | 4 | 106,0 | 4,0 | 2 | 2,48 | 0,13 | 2 | 4,6 | 2,6 |
| | | >25 -<75 | 3 | 106,0 | 3,0 | 5 | 3,38 | 0,82 | 7 | 5,7 | 0,8 |
| | | ≥75 | 3 | 105,0 | 3,0 | 6 | 2,03 | 0,43 | 7 | 8,6 | 1,9 |
| | AD | ≤10 | 3 | 80,0 | 7,0 | 1 | 5,7 | - | 3 | 9,5 | 3,5 |
| | | >10 - ≤25 | 2 | 85,0 | 8,0 | 1 | 6,9 | - | 2 | 9,8 | 5,0 |
| | | >25 -<75 | 15 | 71,0 | 3,0 | 9 | 5,42 | 1,61 | 15 | 16,8 | 2,2 |
| | | ≥75 | 9 | 82,0 | 5,0 | 4 | 5,78 | 1,86 | 8 | 12,5 | 1,4 |
| PESO/TALLA | HSC | ≤10 | - | - | - | 1 | 2,35 | - | 1 | 7,2 | - |
| | | >10 - ≤25 | 3 | 116,0 | 3,0 | 2 | 2,65 | 1,05 | 2 | 5,0 | 1,0 |
| | | >25 -<75 | 2 | 103,0 | 2,0 | 6 | 2,85 | 0,39 | 8 | 5,8 | 1,1 |
| | | ≥75 | 3 | 104,0 | 3,0 | 5 | 2,77 | 1,01 | 6 | 9,3 | 2,0 |
| | AD | ≤10 | 3 | 87,0 | 7,0 | 2 | 4,75 | 0,95 | 3 | 6,8 | 2,3 |
| | | >10 - ≤25 | 4 | 76,0 | 9,0 | 3 | 6,73 | 2,69 | 4 | 9,7 | 3,7 |
| | | >25 -<75 | 15 | 73,0 | 3,0 | 6 | 5,55 | 2,35 | 15 | 16,4 | 2,0 |
| | | ≥75 | 7 | 79,0 | 5,0 | 4 | 5,38 | 1,01 | 6 | 15,8 | 1,7 |
| IMC | HSC | ≤10 | 1 | 102,0 | - | 1 | 2,35 | - | 1 | 72,0 | - |
| | | >10 - ≤25 | 0 | - | - | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | | >25 -<75 | 11 | 105,0 | 2,0 | 9 | 3,19 | 0,50 | 11 | 60,0 | 9,0 |
| | | ≥75 | 5 | 106,0 | 4,0 | 4 | 1,9 | 0,65 | 5 | 93,0 | 24,0 |
| | AD | ≤10 | 2 | 94,0 | 4,0 | 0 | - | - | 2 | 91,0 | 10,0 |
| | | >10 - ≤25 | 4 | 75,0 | 4,0 | 4 | 4,63 | 1,06 | 4 | 52,0 | 16,0 |
| | | >25 -<75 | 17 | 75,0 | 3,0 | 8 | 6,61 | 1,89 | 17 | 166,0 | 17,0 |
| | | ≥75 | 6 | 77,0 | 6,0 | 3 | 4,37 | 0,15 | 5 | 159,0 | 21,0 |

IMC- Índice de masa corporal AD- Anemia drepanocítica HSC- Hemoglobinopatía SC

DISCUSIÓN

El retraso del crecimiento en la drepanocitosis es bien conocido y durante años se ha considerado como parte del cuadro clínico. En la actualidad, los resultados sobre el

estudio del crecimiento en estos pacientes siguen siendo contradictorios y los intentos para tratar de describirlo no son del todo concluyentes¹⁰.

El crecimiento es un proceso complejo en el que pueden influir factores genéticos y ambientales. Un crecimiento inadecuado secundario a una enfermedad crónica puede tener diferentes etiologías⁴. La drepanocitosis se asocia generalmente a una alteración del crecimiento, con un peso corporal bajo y retardo en la velocidad de crecimiento, pero los factores causales no se conocen completamente^{12,13}.

Algunos autores plantean que la talla en los varones está generalmente disminuida, con una media menor en la AD, que comienza a hacerse evidente antes de finalizado el primer año de edad y que existe un déficit del peso para la talla en estos pacientes^{3, 14}. En el presente estudio a pesar de que no se encontraron diferencias en la talla entre los sexos, sí hubo diferencias al analizar este indicador entre los tipos de drepanocitosis ya que los niños con HSC tuvieron valores de la talla por encima de los pacientes con AD, lo cual coincide con lo planteado por Platt². Esto pudiera explicarse porque en los pacientes con AD los fenómenos de falciformación y el grado de hemólisis son mayores, lo cual trae consigo un mayor número de fenómenos vasoclusivos que explicaría una gravedad clínica mayor que en los pacientes con HSC^{4, 15}. La mayor talla en los varones con HSC que en los varones con AD coincide con lo descrito en la literatura¹².

Serjeant plantea que el peso medio en el paciente con AD es significativamente menor que en el paciente normal, lo cual se mantiene a través de la vida y constituye una característica distintiva de la enfermedad, aunque existe una marcada variabilidad, por lo que pueden observarse pacientes con obesidad^{3, 16}. Se describe que las niñas muestran un déficit relativamente mayor que los niños y en los pacientes con AD la media del peso es consistentemente menor que en los otros tipos de drepanocitosis³, aunque otros autores afirman que en los varones se describe una significativa disminución del peso corporal¹⁷. Los resultados del trabajo coinciden con lo planteado por Serjeant en cuanto al peso y su variación con el tipo de drepanocitosis, pero no coinciden al analizar el peso y sus diferencias entre los sexos. El bajo peso aparece como la variable más crítica en la drepanocitosis². Las bases de la poca ganancia de peso no son totalmente desconocidas⁴. La hemólisis crónica conlleva a un estado de renovación proteica elevada y a un incremento de los requerimientos del metabolismo basal^{3, 4}. La variabilidad de acuerdo al tipo de drepanocitosis está relacionada con un incremento de los requerimientos calóricos en los pacientes con una gran actividad medular y con el estado de compensación cardiovascular⁵. Algunos estudios han sugerido un aumento de los requerimientos de zinc, folatos, riboflavina, vitaminas A, B₆, D, E entre otras¹⁸⁻²⁰. Otros señalan que un aporte nutricional adecuado pudiera influir en el crecimiento y que un suplemento de zinc y vitamina D pueden promoverlo en los adolescentes²⁰.

La mayoría de los pacientes presentaron un estado nutricional normal al compararlos con los estudios de crecimiento y desarrollo de niños cubanos. Esto había sido señalado en otro estudio realizado en el país, dónde no existieron diferencias al comparar los pacientes con los patrones nacionales¹⁰.

Al analizar la influencia de los eventos clínicos en el comportamiento de las variables antropométricas estudiadas se observó que el número de eventos clínicos no parece influir en el crecimiento en ninguno de los sexos, solo se constataron diferencias significativas entre el número de CVOD y el IMC en los varones. Se ha planteado la posibilidad de que algunos indicadores de morbilidad en la drepanocitosis, como son las CVOD, el síndrome torácico agudo y las crisis agudas de secuestro esplénico pueden afectar transitoriamente el crecimiento, con su recuperación en los períodos

asintomáticos^{3, 4, 13,20}. Es posible que episodios recurrentes de gastroenteritis e infecciones respiratorias altas tengan un impacto mayor en el crecimiento⁴.

Otros autores señalan que el hiperesplenismo y otras formas de anemia crónica pueden retardar el crecimiento y que en los pacientes esplenectomizados ocurre un aumento dramático del crecimiento en los primeros dos años del postoperatorio^{3, 21}. Las bases de este efecto son mucho más complejas que el efecto que pudieran ejercer los niveles de Hb⁴.

La relación entre el cuadro hematológico y el crecimiento ha suscitado controversias importantes. Se plantea que en los varones con AD una alta concentración de HbF se asocia con un crecimiento lineal mayor, que los varones con bajas concentraciones de HbF tienen aumento de la hemólisis y aumento de los requerimientos metabólicos para la eritropoyesis lo que constituye un gran riesgo para el crecimiento^{4,7}. Se ha visto que el crecimiento no estuvo relacionado de forma significativa con el volumen globular, con el porcentaje de reticulocitos, con la α talasemia, con el estado socioeconómico ni con la morbilidad⁴.

Al analizar el peso para la talla y el IMC, indicadores más fidedignos para evaluar el estado nutricional, se encontró que los pacientes que estaban entre el 25 y el 75 percentil tenían una HbF más alta. Se plantea que la producción individual de HbF es un factor relacionado con el crecimiento y que hay una posible diferencia entre los sexos en el efecto que esta ejerce. Al respecto, en los varones con retardo del crecimiento se ha demostrado una mayor ocurrencia de CVOD, dactilitis, retardo esquelético, hábito corporal anormal, retinopatía proliferativa y necrosis aséptica de la cabeza del fémur^{5, 7,22}.

Los niveles más altos de HbF y más bajos de reticulocitos coinciden en los pacientes estudiados ubicados en el canal percentilar 75 o más. Algunos autores plantean observaciones importantes en la influencia de los valores hematológicos y el crecimiento; unos señalan que el grado de hemólisis dado por los reticulocitos no se relaciona con el crecimiento²³. En este trabajo no se demostró influencia de los niveles de Hb en el crecimiento.

Se han postulado diferentes mecanismos por los cuales una HbF elevada influye en un crecimiento favorable. Al respecto se ha planteado que una reducción de la actividad eritropoyética disminuye la competencia de la eritropoyesis por las calorías y los aminoácidos esenciales para el crecimiento y que en los pacientes con bajos niveles de HbF la gravedad clínica aumenta²⁰.

Se discute la posibilidad de que los bajos niveles de HbF influyan sobre la eritropoyesis y la actividad metabólica. Algunas hipótesis sostienen que un intercambio metabólico mayor, el número de células irreversiblemente falciformadas y los niveles séricos para el receptor de la transferrina como indicador de la actividad eritropoyética pueden estar en relación con un pobre crecimiento en los varones con drepanocitosis²⁴, por lo que los altos niveles de HbF pudieran reducir las demandas metabólicas de la médula ósea protegiendo al paciente de complicaciones avasculares y de un crecimiento retardado⁴.

En este trabajo no se encontró correlación entre los haplotipos del bloque de genes β y los indicadores antropométricos. Este es un aspecto muy controvertido, ya que algunos autores señalan que el haplotipo puede influir en la gravedad del cuadro clínico²⁵. Tampoco se demostró correlación entre el crecimiento y la α talasemia lo que coincide con la literatura⁴.

Unos de los aspectos más importantes de este trabajo es que permitió conocer las características del crecimiento prepuberal en estos pacientes y valorar su estado nutricional al compararlo con los patrones nacionales.

Es importante señalar que en el IHI los pacientes con drepanocitosis reciben una atención calificada que permite el tratamiento precoz de las complicaciones y su nutrición es adecuada, lo que podría influir favorablemente sobre su crecimiento y desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Svarch E, Marcheco-Teruel B, Machín-García S, Menéndez-Veitia A, Nordet-Carrera I, Arencibia-Núñez A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños: Study in children. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2016 Feb 27] ; 27(1): Disponible en:
http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es .
2. Lughetti L1, Bigi E1, Venturelli D. Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. World J ClinPediatr. 2016 Feb 8;5(1):25-34. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.25.
3. Serjeant GR. Sickle cell disease. 2. Ed. New York: Oxford University Press; 1992.p.340-52.
4. Singhal A, Morris J, Thomas P, George D, Higgs D, Serjeant G. Factors affecting prepubertal growth in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child. 1996;74:502-6.
5. Heaney MM, Ware RE. Sickle Cell Disease. In: Orkin SH, Fisher DE, GinsburgD, Look T, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski´s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2015. p 675.
6. Morrison BF, Madden W, Clato-Day S, Gabay L. Testosterone replacement therapy in adolescents with sickle cell disease reverses hypogonadism without promoting priapism: A case report. Urology case reports. 2015;3:179-80.
7. Rana S, Houston PE, Wang WC, Iyer RV, Goldsmith J, Casella JF, et al. Hydroxyurea and growth in young children with sickle cell disease. Pediatrics. 2014;134:465-72.
8. Hoffman R, Benz EJ Jr., Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JL, Anastasi J (eds). Hematology. Basic principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2013.
9. Reid M. Nutrition and sickle cell disease. CR Biol. 2013 Mar;336(3):159-63. doi: 10.1016/j.crvi.2012.09.007.
10. González P, Svarch E, Garriga E. Crecimiento y desarrollo en las hemoglobinopatías S. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1992;8:14-22.

11. Jordán JR. Desarrollo humano en Cuba. La Habana. Ed: Científico-Técnica; 1979.p.42-4.
12. Stevens MCG, Maude G H, Cupidore L, Jackson H, Hayes RJ, Serjeant GR. Prepubertal growth and skeletal maturation in children with sickle cell disease. *Pediatr.* 1986;78:124-32.
13. Wolf RB, Saville BR, Roberts DO, Fissell RB, Kassim AA, Airewele G, et al. Factors associated with growth and blood pressure patterns in children with sickle cell anemia: Silent cerebral infarct multi-center clinical trial cohort. *Am J Hematol.* 2015;90:2-7.
14. Ashcroft MT, Serjeant GR. Growth, morbidity, and mortality in a cohort of Jamaican adolescents with homozygous sickle cell disease. *W Ind Med J.* 1981;30:197-201.
15. Lebensburger JD, Miller ST, Howard TH, Casella JF, Brown RC, Lu M, et al. Influence of severity of anemia on clinical findings in infants with sickle cell anemia: Analyses from the baby hug Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Oct;59(4):675-678. doi:10.1002/pbc.24037.
16. Catanzaro T, Koumbourlis AC. Somatic growth and lung function in sickle cell disease. *Paediatr Respir Rev.* 2014 Mar;15(1):28-32. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.003.
17. Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, Serjeant GR. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2000;82(3): 204-208
18. Prasad AS, Ortega J, Brewer GJ, Orbeleas D, Scholmaker EB: Trace elements in sickle cell disease. *JAMA* 1976;235:2396-98.
19. Vichinsky E, Heyman MB, Hurtst D. Nutrition in sickle cell anemia (HBSS). *Pediatr Res* 1984;18:251-53.
20. Martyres D, Vijenthira A, Barrowman N, Harris-Janz S, Chretien C, Klaassen RJ. Nutrient insufficiencies/deficiencies in children with sickle cell disease and its association with increased disease severity. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Feb 8. doi: 10.1002/pbc.25940.
21. Gutiérrez Díaz AI, Svarch E, Arencibia Núñez A, SabourninFerrier V, Machín García S, Menéndez Veitia A, et al. Partial splenectomy in sickle cell disease. *APediatr (Barc).* 2015 Apr;82(4):228-34. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.11.002.
22. Segal JB, Strouse JJ, Beach MC, Haywood C, Witkop C, Park H, et al. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008 Mar;(165):1-95.

23. Serjeant GR, Serjeant B, Stephens A. Determinants of haemoglobin level in steady-state homozygous sickle cell disease. Br J Haematol. 1996;92:143-9.
24. Singhal A, Cook JD, Skikne BS. The clinical significance of serum transferrin receptor levels in sickle cell disease. Br J Haematol. 1993;84:301-4.
25. Sheehan VA, Luo Z, Flanagan JM, Howard TA, Thompson BW, Wang WC, et al. Genetic modifiers of sickle cell anemia in the baby hug cohort: influence on laboratory and clinical phenotypes. Am J Hematol. 2013 Jul;88(7):571-6. doi: 10.1002/ajh.23457.

Recibido: febrero 29, 2016.

Aceptado: mayo 13, 2016.

Dr. Jesús Serrano Mirabal. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email : rchematologia@infomed.sld.cu