



Anemia de células falciformes con persistencia de hemoglobina fetal como factor protector: reporte de caso

Edward E Rivera-Paz,^{1,2,*} Eleonora Paulette Palencia,^{1,2} Ana Gabriela Espinal-Palacios,^{1,2} Armando Peña-Hernández^{1,3}

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras; ² Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras;

³ Departamento de Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

RESUMEN

La anemia de células falciformes es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina falciforme en los eritrocitos. Una mutación del sexto codón del gen de la β -globina provoca la síntesis de una hemoglobina anormal. En el niño las complicaciones agudas frecuentes son crisis dolorosas graves, infecciones graves y accidentes vaso-occlusivos especialmente neurológicos. Esta rara condición de persistencia de hemoglobina fetal es poco frecuente en individuos con anemia de células falciformes. **Caso clínico:** Se presenta un caso de anemia de células falciformes con persistencia de hemoglobina fetal en paciente pediátrica femenina con antecedentes de síndrome anémico severo, lipomeningocele y pie equino varo bilateral. Anemia de células falciformes de corta evolución con presencia de esplenomegalia moderada sin crisis vaso-occlusivas dolorosas, infecciones, complicaciones agudas o crónicas ocasionadas por la anemia de células falciformes. **Conclusión:** La hemoglobina fetal tiene un papel protector en el periodo neonatal y en los primeros meses de vida de los niños con anemia de células falciformes, en quienes debido a que el nivel de hemoglobina fetal es ligeramente superior al de la hemoglobina falciforme revierte este efecto hasta que los niveles de hemoglobina falciforme superan a los de la hemoglobina fetal, lo que llevó a sospechar que la

ABSTRACT

Sickle cell anemia is an autosomal recessive genetic disease characterized by the presence of hemoglobin sickle in erythrocytes. A mutation in the sixth codon of the gene for β -globin causes an abnormal hemoglobin synthesis or hemoglobin sickle. In children, the acute complications are severe pain crisis, severe infections, episodes of acute anemia and severe occlusive vessel accidents especially neurological. This rare condition of hereditary persistence of fetal hemoglobin is uncommon in people with sickle cell anemia. **Clinical case:** We present a case of sickle cell anemia with persistence of fetal hemoglobin in pediatric patient with a history of severe anemic syndrome, lipomeningocele and bilateral clubfoot. The short evolution of sickle cell anemia, presenting moderate splenomegaly without painful vaso-occlusive crises, infections, without any acute or chronic complications of sickle cell anemia. **Conclusion:** The fetal hemoglobin has a protective factor in the neonatal period and in the first months of life in children with sickle cell anemia in which, due to the level of fetal hemoglobin is slightly superior to the hemoglobin sickle, they do not have sickle cell anemia crisis until the levels of hemoglobin sickle are superior to the fetal hemoglobin. The above, led to suspect that the persistence of fetal hemoglobin inhibits the polymerization of hemoglobin sickle, which explains its potential beneficial effect.

* Correspondencia: EERP, rcmant22@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Rivera-Paz EE, Espinal-Palacios AG, Palencia EP, Hernández AP. Anemia de células falciformes con persistencia de hemoglobina fetal como factor protector: reporte de caso. Rev Mex Pediatr 2016; 82(2):55-59.

[Sickle cell disease with persistent fetal hemoglobin as a protective factor: a case report]

persistencia de hemoglobina fetal actúa inhibiendo la polimerización de la hemoglobina falciforme, lo que explica su potencial efecto beneficioso.

Palabras clave: Anemia de células falciformes, hemoglobinopatías, hemoglobina S, hemoglobina fetal, persistencia de hemoglobina fetal, factor protector.

Key words: Sick cell anemia, hemoglobinopathies, hemoglobin sickle, fetal hemoglobin, persistence of fetal hemoglobin, protective factor.

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes (ACF) es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos.¹ La ACF o anemia drepanocítica es considerada el síndrome hereditario más frecuente. La característica genética y constante de los eritrocitos es la presencia de un tipo anormal de hemoglobina.² La ACF es causada por una variante del gen β -globina llamada hemoglobina S (*sickle* = HbS), debido a una mutación en el codón seis del gen β -globina (GAG \rightarrow GTG) que origina la sustitución del ácido glutámico por valina.³ La hemoglobina falciforme (HbS, $\alpha_2\beta_2$ s) tiene la propiedad singular de formar polímeros cuando es desoxigenada y son estos polímeros de la HbS los responsables del daño celular y de las manifestaciones clínicas.⁴ La enfermedad se caracteriza por anemia crónica y oclusión vascular; ambas producidas por tal polimerización.³ La polimerización de la HbS distorsiona el glóbulo rojo provocando rigidez, dando la forma de hoz característica. Estas células pueden ocluir la circulación microvascular y causar hemólisis.^{1,3} En los niños, los eritrocitos falciformes tienden a quedar atrapados en el bazo, lo que ocasiona un serio riesgo de muerte antes de los siete años por crisis súbitas de anemia profunda que permite que se produzcan infecciones muy graves.⁵ En el periodo neonatal y primeros meses de vida los niños afectados de ACF no presentan crisis vaso-oclusivas, lo que llevó hace varias décadas a la sospecha, después confirmada, de que la hemoglobina fetal (HbF) tenía un efecto protector que inhibe la polimerización de la HbS.⁶ En la ACF una elevación $\geq 25\%$ de HbF protege a las células de la drepanocitosis.⁷ Otro grupo de desórdenes de la hemoglobina incluye la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH). Las personas con HPFH continúan produciendo HbF en la vida adulta. Debido a que el síndrome es benigno, la mayoría de los individuos ni siquiera saben que son portadores de una anomalía de la hemoglobina.⁸ En presencia de

esta forma de HbF se reduce el grado de polimerización de la HbS, lo que explica que la anemia falciforme se presente raramente durante el periodo neonatal o en la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal. Al nacimiento los pacientes son asintomáticos por la persistencia de la HbF, las primeras manifestaciones clínicas aparecen entre los cuatro y seis meses de vida cuando sus niveles disminuyen.⁹

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de cinco años de edad procedente de Comayagüela, Francisco Morazán, Honduras, la cual fue atendida en el Hospital Escuela Universitario (HEU) con antecedente de síndrome anémico severo (hemoglobina 2.3 g/dL) en febrero de 2010, antecedente de lipomeningocele complicado con médula anclada intervenida quirúrgicamente en marzo de 2010, en el postoperatorio presentó incontinencia y estreñimiento como complicaciones, pero sin consecuencias neurológicas. Antecedente de deformidad congénita en ambos miembros inferiores; pie aducto, octubre 2010, ameritando osteotomía en cuña de cuboides. El pie izquierdo biplanar con elongación del tibial posterior izquierdo con limitación de la extensión, sin displasia del desarrollo de la cadera.

El manejo de la paciente continuó a nivel de consulta externa de ortopedia del HEU, Tegucigalpa, Honduras desde el año 2012 con citas cada dos meses. En **Enero 2012** la paciente acudió a control para evaluar progreso de la corrección de deformidad congénita. El resultado de los exámenes de laboratorio realizados fue: hemoglobina 8.3 g/dL; hematócrito 25%; plaquetas 400 10³/ μ L, leucocitos 8.3 10³/ μ L (neutrófilos 45%, linfocitos 52%) sin fiebre, cefalea u otros síntomas acompañantes. Se refirió a la paciente a consulta externa de oncología pediátrica para estudio de anemia y leucocitosis. **Marzo 2012**, consulta externa de oncología pediátrica para estudio de anemia. Al examen físico se palpan adenopatías cervicales (1 cm) e inguinales (1.5-2 cm) no dolorosas, frías y sin

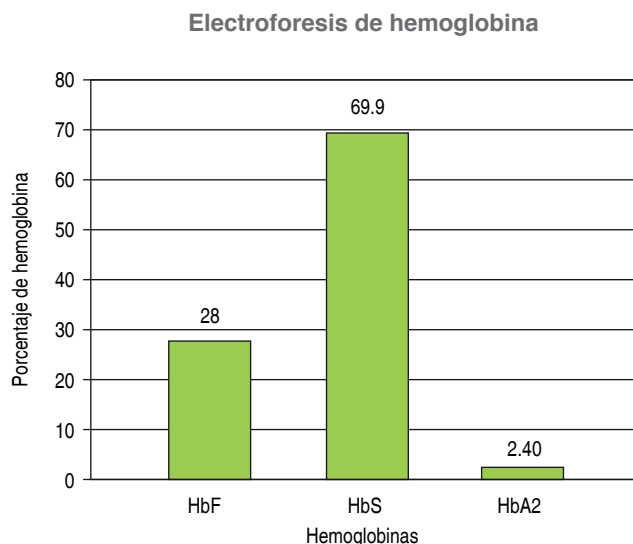


Figura 1. Electroforesis de hemoglobina realizada en Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras en agosto 2012.

visceromegalia. El resto del examen físico no relevante. Debido a la presencia de adenopatías fue enviada al servicio de Infectología para evaluar serología por toxoplasmosis, CMV, EBV teniendo como resultado “IgE positivo para CMV”. **Mayo 2012**, consulta externa de oncología pediátrica. El resultado de los exámenes laboratoriales fue: hemoglobina 8.7 g/dL, VCM 85%, hematócrito 36.8%, plaquetas 412 10³/μL, al examen físico se encontró esplenomegalia leve teniendo como probable diagnóstico síndrome anémico (normocítico-normocrómico). **Agosto 2012**, consulta externa de oncología pediátrica. Ante la sospecha de anemia hemolítica se ordena realizar electroforesis de hemoglobina, el resultado fue: HbF 28%, HbS 69.9% HbA2 2.4% (*Figura 1*). Los resultados de exámenes de laboratorio fueron: hemoglobina 8 g/dL. Tomando en cuenta el resultado de la electroforesis realizada se confirma el diagnóstico de anemia de células falciformes manteniéndose en control el resto del año incluyendo 2013, 2014 y primer trimestre de 2015, pero sin ningún cambio que contribuyera al caso. Durante el seguimiento en **Mayo 2015** se evalúa paciente en consulta externa de oncología pediátrica con los antecedentes personales patológicos ya mencionados. Sin historia de cefalea, dolor abdominal, dolor torácico, síntomas respiratorios e hipoxia, mareos, frialdad distal ni infecciones de reciente evolución. Antecedentes familiares: padre: operado a la edad de 10 años por tumor óseo, sin antecedentes inmunoalérgicos con los siguientes signos vitales: FR; 32 rpm, FC 90 lpm, T°

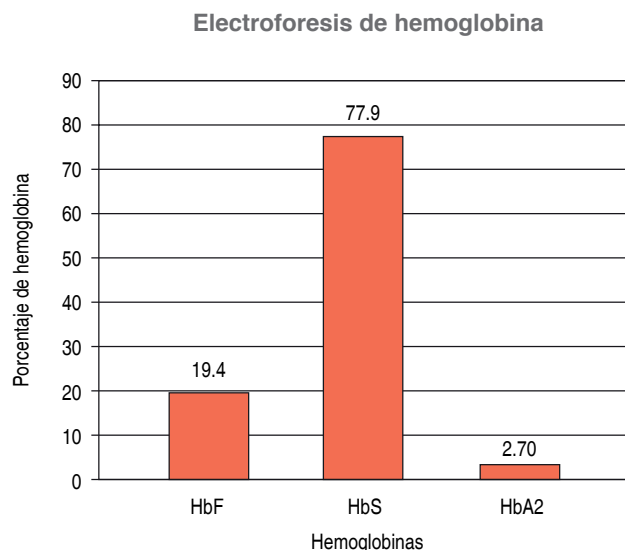


Figura 2. Electroforesis de hemoglobina realizada en Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras en mayo 2015.

36.5 °C, pulso 87 ppm y medidas antropométricas peso 32 lbs y talla 100 cm. Al examen físico se encontró en cuello: masa supraclavicular de 1 cm en lado izquierdo, no dolorosa, sin movimientos activos, ni pasivos, fría. Abdomen: globoso, sin ictericia, esplenomegalia moderada, sin dolor a palpación superficial o profunda. Genitourinario: masas de aproximadamente 3 cm en región inguinal, no dolorosas, sin movimientos activos, ni pasivos. Los demás apartados del examen físico y examen neurológico no son relevantes. Los resultados de exámenes realizados fueron: hemoglobina 8.6 g/dL, hematócrito 25.2%, plaquetas 352 10³/μL. En una electroforesis de hemoglobina control el resultado fue: HbF: 19.4%, HbS: 77.9%, Hb A2: 2.7%, hemoglobina A2 normal control: Hb A: 97.2%, HbA2: 2.8% (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

La anemia de células falciformes (AFC) se asocia a elevada morbilidad y mortalidad a temprana edad por las complicaciones vasculares que inducen daño orgánico múltiple y crónico. Los niveles moderados de HbF en estos pacientes se han asociado a curso clínico menos grave.¹⁰ El cuadro clínico de la paciente estudiada con ACF y HbF elevada estuvo acorde con lo establecido en la literatura médica, caracterizándose primordialmente por menor número de crisis dolorosas e infecciones por año, menor grado de anemia y cuantificación anormal de leucocitos (25%). Se observó que las características clínicas y de laboratorio están relacionadas con los ni-

veles sanguíneos de la HbF debido a que es un potente inhibidor de la polimerización de la desoxihemoglobina S. Algunos individuos con ACF muestran una predisposición a la persistencia hereditaria de HbF; sin embargo, esta condición es poco frecuente, encontrándose en 1:188 mil sujetos con ACF en población multiétnica.⁴ Los factores genéticos que determinan la persistencia de la HbF producen mejoras en cuanto a la gravedad clínica y hematológica de la ACF. Los niveles de HbF no sólo muestran una marcada variación en b-talasemia y en ACF sino también en individuos normales, 10-15% de los cuales indican un aumento moderado de 0.8-5% en los niveles de HbF [persistencia hereditaria heterocelulares de HbF (HPFH)]; el análisis inicial de los pacientes con ACF apoya la importancia de variantes BCL11A en la modulación de los niveles de HbF en estos pacientes. En la enfermedad de células falciformes los niveles de HbF son mucho más altos que en individuos no anémicos y los resultados sugieren que la variante en BCL11A es sensible al estrés eritropoyético.¹¹ Del incremento de la producción de HbF a niveles viables para aliviar la severidad clínica y del curso clínico benigno sin presentar alguna complicación aguda o crónica de la ACF, la paciente sólo presenta esplenomegalia moderada que puede deberse al inicio del secuestro esplénico. Un abordaje terapéutico en los pacientes con anemia de células falciformes es inducir el cambio en la producción de la HbS a HbF con el agente citotóxico hidroxiaurea (medicamento que ayuda a disminuir los problemas de la enfermedad de células falciformes del niño), el cual inhibe la ribonucleótido reductasa, lo que reduce la producción de los glóbulos rojos que contienen altos niveles de HbS y favorece la producción de los glóbulos rojos que contienen altos niveles de HbF.⁴ El descubrimiento de los individuos homocigotos para PHHF tipo delecional son clínicamente normales con Hb F de 100%, el cual ha demostrado los beneficios evolutivos de los tipos del mecanismo de “encendido-apagado” de Hb durante el desarrollo, por lo cual la HbF podría ser un sustituto adecuado para la producción de Hb defectuosa en anemia de ACF.¹⁰ Actualmente, la paciente se encuentra estable sin presentar crisis o complicación de la ACF.

CONCLUSIÓN

Es interesante destacar que la HbS puede interactuar con otras formas de hemoglobina, en particular con la HbF. En presencia de esta forma se reduce el grado de polimerización de la HbS, lo que explica que la ACF se presente rara vez durante el periodo neonatal o en

la persistencia de la hemoglobina fetal funcionando como un factor protector para que el curso de la enfermedad sea menos grave y postergar el desarrollo de complicaciones. El papel protector de la HbF queda bien ilustrado en los niños drepanocíticos que nacen con un nivel de HbF ligeramente superior al de HbS y no enferman hasta que los niveles de HbS son superiores a los de HbF. Además, la producción persistente de HbF es un elemento característico de la drepanocitosis. Las moléculas de HbF se intercalan entre el polímero de la HbS, lo que explica su potencial efecto beneficioso.¹² La paciente a la edad de cinco años se presentó a su última consulta en mayo de 2015 con un porcentaje de HbF de 19.4% y sin crisis por ACF hasta la fecha.

REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, GUÍA de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica, SEHOP [Internet] 2010 [citado 31 de julio de 2015] Disponible en: www.SEHOP.org
2. Medel M. Anemia de células falciformes. Publicado en: *Rev Asociación Pediátrica de Honduras*, 1965 [citado 31 de julio de 2015]; Vol. 1-2: pág. 7-28. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RHP/pdf/1965/pdf/Vol2-1-1965-3.pdf>
3. Ruiz CED et al. Anemia de células falciformes y niveles de hemoglobina fetal. Publicado en: *Rev Med IMSS* [Revista en la Internet] 2003 Junio [citado 31 de julio de 2015]; 41 (4): 299-303. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2003/im034d.pdf>
4. Zatarain GJB et al. Síndrome torácico agudo y crisis vasooclusiva. Emergencias médicas en pacientes con anemia de células falciformes. Reporte de un caso y revisión de la literatura, *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* [Internet] 2014 [citado 31 de julio de 2015]; 28 (2): 129-133. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2014/ti142k.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS), *Anemia falciforme*, 24 de abril de 2006, [citado 31 de julio de 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-sp.pdf
6. Ortega AJJ. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. *An Pediatr* [Revista en la Internet]. 2003 [citado 31 de julio de 2015] (2): 93-94.. Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/anemia-celulas-falciformes-unaenfermedad/articulo/S1695403303780102/>
7. Mejía GA. *Hemoglobina fetal. Hemoglobina Corpuscular Media*. En: Interpretación Clínica de Laboratorio, Colombia, Editorial Médica Panamericana, 2010; pp. 319-320.
8. King MW. *Myoglobin, the medical biochemistry page*. Última modificación: 5 de abril de 2015, [citado 2015 de julio de 31]. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/hemoglobin-myoglobin-sp.php>
9. Quintero M, Jiménez HA. Anemia de células falciformes, Publicado en: *Revista Gastrohnap* [Internet] 2012; [citado 31 de julio de 2015] vol. 14, núm. 2 Suplemento 1: S27-S35. Disponible en: <http://revgastrohnap.univalle.edu.co/a12v14n2s1/a12v14n2s1art4.pdf>
10. Sánchez LJY. *Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal en tres familias mexicanas con Talasemia Beta*, tesis profesional

- [citado 31 de julio de 2015] Disponible en: http://biblioteca.cucba.udg.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2917/Sanchez_Lopez_Josefina_Yoali.pdf?sequence=1
11. Uda Manuela et al. *Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of β -thalassemia*, *PNAS* [Internet] 2008 [Citado 31 de julio de 2015]; vol. 105 no. 5, pag. 1620-1625. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/105/5/1620.full>
12. Girot R, Montalembert M. *Drepanocitosis en el niño*, *EMC-Pediatría* [Internet] 2006 [citado 31 de julio de 2015]; 1-9 [Article 4-080-A-20] Disponible en: <http://www.emconsulte.com/en/article/47846#>