

Estudio clínico y genético de tres casos de anemia de células falciformes

Josefina Salomón-Cruz,⁽¹⁾ Luis Gómez-Valencia,⁽²⁾ Anastasia Morales-Hernández⁽³⁾

josefina.salomon@dacs.ujat.mx

RESUMEN

En la anemia de células falciforme o drepanocitosis los eritrocitos contienen una hemoglobina (HbS) anormal, debido a lo cual los eritrocitos al dejar libre el oxígeno adquieren la forma de hoz o de media luna. El patrón de herencia de esta enfermedad es autosómica recesiva. En este trabajo se presentan tres casos de tres hermanos quienes tienen anemia drepanocítica, la evaluación citogenética de sangre periférica en ellos resultó un cariotipo normal, pero por las características clínicas, y la presentación de los casos en el árbol genealógico corroboran la herencia autosómica recesiva.

Palabras claves: *Anemia de células falciformes, drepanocitosis, herencia autosómica recesiva.*

SUMMARY

In the falciform cell anemia or drepanocitosis the erythrocytes contain an abnormal hemoglobin, the S (HbS) hemoglobin, due to the one the erythrocytes releasing oxygen get the sickle form or half moon. The inheritance pattern in this illness is recessive autosomic. Three siblings' cases having drepanocytic anemia are shown in this work, the peripheral blood cytogenetic evaluation in them resulted normal karyotype, but for the clinical characteristics and the presence of cases in the genealogical tree prove the recessive autosomic inheritance.

Key words: falciform cell anemia, drepanocitosis, recessive autosomic inheritance.

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes también denominada drepanocitosis es la enfermedad genética grave más común en americanos de raza negra. Las personas afectadas por esta enfermedad tienen para el resto de sus vidas un defecto en la hemoglobina, el cual produce glóbulos rojos en forma de hoz o de media luna con función anormal,¹ (Fig. 1 A y 1B). Los glóbulos rojos contienen hemoglobina S (HbS), que les hace cambiar su forma a la de una hoz (células falciformes o eritrocitos en media luna) cuando han liberado el oxígeno. Estos glóbulos rojos falciformes no son flexibles y forman tapones en los vasos sanguíneos pequeños, produciendo una interrupción de la circulación de la sangre que puede dañar los órganos de cualquier parte del cuerpo.²

OBJETIVO

Este trabajo tiene como objetivo el análisis clínico y genético de esta enfermedad en tres pacientes del sexo masculino.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Propositus masculino de 12 años de edad, originario y residente de la Ranchería Benito Juárez, Centla Tabasco, México. Producto de la segunda gesta, ambos padres de la misma población endogámica y compartiendo uno de sus apellidos, madre de 27 años de edad al nacer el propositus, y padre de 36 años de edad. Antecedente de padecimiento

⁽¹⁾ Química Farmacéutica Bióloga adscrita al Servicio de Genética. Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de la Secretaría de Salud del Estado de Tabasco. Profesora Investigadora de la División Académica de Ciencias de la Salud de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

⁽²⁾ Médico Genetista, Jefe del Servicio de Genética. Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de la Secretaría de Salud del Estado de Tabasco. Profesor Investigador de la División Académica de Ciencias de la Salud de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

⁽³⁾ Química Clínica, adscrita al Servicio de Genética Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de la Secretaría de Salud del Estado de Tabasco.

similar en dos hermanos del sexo masculino (III₃ y III₅). Desarrollo del embarazo normal de término, parto eutócico, atendido en domicilio por partera. Lloró y respiró al nacer. Inicio su padecimiento a los 3 años de edad, manifestando ictericia y palidez generalizada, motivo por lo cual se requirió hospitalización, en donde se integró el diagnóstico de hepatitis.

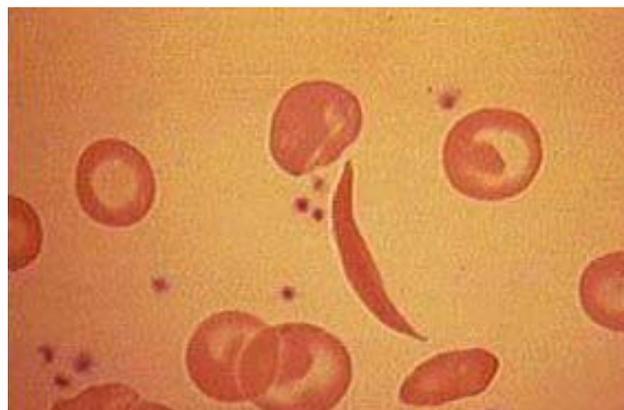
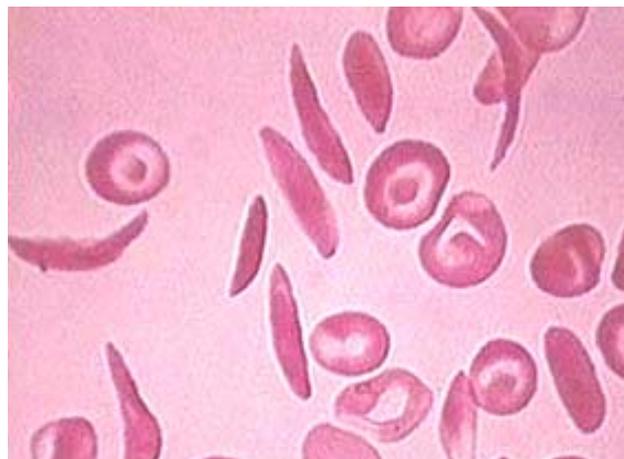
A la exploración física pesó: 29.70 Kg, Talla 141 cm, edad aparente igual a la real, íntegro, delgado, con palidez generalizada, ictericia de piel y conjuntivas, cardiopulmonar normal, hepatoesplenomegalia con dolor en región hepática, no coluria. La biometría hemática mostró hemoglobina (Hb) de 7 g/dl hematocrito (Hto) de 22.7 % y en el hemograma se observaron células falciformes +++; la prueba de funcionamiento hepático reportó: Bilirrubina directa de 2.1 mg/dl, la bilirrubina indirecta de 0.7 mg/dl y transaminasas por arriba de los valores normales. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico con técnica de bandas G, mostró un complemento cromosómico 46, XY, sin haberse localizado aberraciones numéricas ni estructurales.

Caso 2. El hermano III₃ de 11 años de edad, es producto de la tercera gesta. Desarrollo del embarazo normal, de término, parto eutócico, atendido en domicilio por partera. Período neonatal sin complicaciones. Inició su padecimiento a los 3 años de edad, manifestando ictericia y palidez generalizada. A la exploración física: Pesó: 28.50 Kg talla 133 cm, palidez e ictericia de piel y conjuntiva, cardiopulmonar con presencia de soplo cardíaco, y palpación abdominal de esplenomegalia. La biometría hemática con Hb de 6.0 g/dl, hematocrito de 20%, y en el hemograma presento células falciformes +++; la prueba de funcionamiento hepático presentó bilirrubina directa de 2.3 mg/dl y una bilirrubina indirecta de 0.7 mg/dl. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico con técnicas de bandas G presentó un complemento de 46, XY sin aberraciones numéricas ni estructurales.

Caso 3. El Hermano III₅ de 8 años de edad, es producto de la quinta gesta. Desarrollo del embarazo normal de término, parto eutócico, atendido en domicilio por empírica. Período neonatal sin complicaciones. Inicio su padecimiento a los 8 meses de edad con ictericia y palidez generalizada. A la exploración física: pesó 22 kg, talla: 118 cm, edad aparente igual a la real, íntegro, con palidez generalizada, ictericia de piel y conjuntiva, cardiopulmonar normal, y en abdomen palpación de polo esplénico a 2 cm por debajo de reborde distal. La biometría hemática con Hb de 7.6 g/dl, Hto de 22.4%, reticulocitos 6.6%, células falciformes +; la prueba de funcionamiento hepático presentó Bilirrubina directa de 1.0 mg/dl, Bilirrubina indirecta 3.8 mg/dl. El cultivo de linfocitos de sangre periférica para análisis cromosómico

con técnica de bandas G mostró un complemento 46, XY, sin aberraciones numéricas ni estructurales.

FIGURA 1A y 1B. Estas imágenes muestran células falciformes o drepanocitos.



DISCUSIÓN

La anemia de células falciformes afecta principalmente a las personas de descendencia asiática y los hispanos del Caribe, pero también se ha encontrado la característica en personas descendientes del Oriente Medio, el Mediterráneo como Turquía, Grecia, Italia, España, así como en los países árabes e India Oriental. En América se da en los Estados Unidos (en personas de origen africanos o afroamericanos), y en el Caribe, América Central y del Sur (hispanoamericanos)³ La hemoglobina S se caracteriza por la sustitución del ácido glutámico por valina en la cadena de la globina β , de la hemoglobina. 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 posición

CASO CLÍNICO

6 de la cadena β , lo que origina una HGB anormal llamada S' en lugar de la HGB A normal.^{4,5}

A menor solubilidad de la forma reducida de la hemoglobina S (HGBS) da lugar a la formación de una red gelatinosa de polímeros fibrosos llamados tautoides, que endurecen y deforman al hematíe, produciendo eritrocitos rígidos y en forma de hoz que atraviesan vasos finos con dificultad o no los atraviesan en absoluto. Si la velocidad con que estos hematíes son retirados de la sangre circulante excede a la capacidad de la médula ósea para sustituirlos, aparece anemia hemolítica. Las células falciformes mueren después de 10-20 días aproximadamente, a diferencia de las células con hemoglobina normal, que viven hasta 120 días. Esto provoca un suministro⁶ insuficiente crónico de glóbulos rojos, lo que produce anemia.

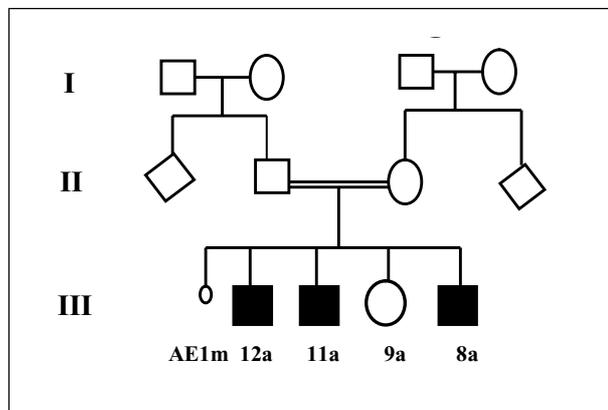
La mayor concentración del gen para anemia de células falciformes ocurre en la población negra de África Ecuatorial, donde hay grupos en los que el gen afecta hasta 40% de la población; el rasgo falciforme es muy común en los negros americanos traídos de África como esclavos, en los que alcanza hasta 8% de prevalencia; en Brasil, en poblaciones con mezcla racial, el gen alcanza entre 5% y 6% de prevalencia.⁷ En nuestro Estado no tenemos estudios sistemáticos para ver la prevalencia del gen para anemia de células falciformes.

En una población homogénea de raza negra, el riesgo de tener un niño con enfermedad homocigota es de 1 en 600 recién nacidos vivos.⁸

El patrón de herencia de la anemia de células falciformes es autosómico recesivo, la cual se caracteriza por anemia. La herencia de la hemoglobina S (falciforme) puede sumarse a la herencia de otras alteraciones de la hemoglobina que tengan el padre, la madre o ambos.⁹ Por análisis de alta resolución en estudios realizados en 1985, concluyeron que el loci para la hormona paratiroidea, beta-globina e insulina está localizado en el 11p15.^{10,11}

En los tres casos estudiados se realizó el cariotipo el cual no es un estudio de alta resolución y mostró un complemento cromosómico normal. Pero por la presencia de la enfermedad en los tres hermanos, se confirmó el carácter autosómico recesivo, Nathan y colaboradores en estudios realizados en padres de niños con anemia de células falciformes revelaron que hasta un 40.5 % de su hemoglobina era anormal; el resto sigue siendo HGB A (normal). Los padres, por tanto, poseen un gen normal para HGB A y otro responsable de la síntesis de HGB S. Este gen es autosómico y su herencia sigue un patrón mendeliano común y corriente,^{11,12} lo cual se evidencia en los tres casos estudiados ya que los padres no presentaron la enfermedad. (Fig. 2)

FIGURA 2. Árbol genealógico de esta familia con anemia de células falciformes.



REFERENCIAS

1. Godaeu B, Noel V, Habibi A, Schaeffer A, Bachir D, Galecteros F. Sickle cell disease in adults: which emergency care by the internists?, *Rev. Med Interne* 2001; 22(5): 440-52
2. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, Ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med.* 2004 Nov;62(10):364-74
3. Sarnaik SA, Ballas SK. Molecular Characteristics of pediatric patients with sickle, cell anemia and stroke. *Am J Hematol* 2001; 67:179:82.
4. Mehanna AS. Sickle cell anemia and anti sickling agents then and now. *Curr Med Chem* 2001; 8: 79-88.
5. Ayatollahi M, Zakerinia M, Haghshenas M. Molecular Analysis of Iranian Families with Sickle Cell Disease. *J Trop Pediatr.* 2005 Apr; 14.
6. Ruiz Arguelles GJ. Fundamentos de hematología 3ª ed. España: Edit. Panamericana; 1998, p.134-140.
7. Salzano FM. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; 7: 240-44.
8. Pereira FD, Sardi A. Hemoglobinopatías en niños. *Acta Pediatr Col* 1985; 3: 15-18.
9. Mckusick V. Medelian inheritance inman. A catalog of human genes and Genetic Disorders. Hemoglobin-beta locus; HBB (Sickle cell anemia), 12ª. Ed. 1998, Vol 2; The Johns Hopkins University Press, p. 806-833.
10. Lebot RV, Cheung MC. Mapping parathyroid hormone, beta-globin, insulin, and LDH genes within the human chromosome 11 short arm by spot blotting sorted chromosomes. *Hum. Genet.* 1985. 69: 316-320.
11. Miller DR, Blood diseases of infancy and childhood, 7th ed. St. Louis, Toronto: CV Mosby Inc, 1995. p.425
12. Bathab DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood. 4th.ed. Philadelphia, London WB Saunders Co, 1993. p 732.