

Reimpreso de la Revista del Colegio Médico de Guatemala

VOL. 22

Marzo 1971

No. 1

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES EN UNA FAMILIA ORIGINARIA DEL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA

Dres. Jorge Alvarado M.
e Ignacio Fortuny

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES EN UNA FAMILIA ORIGINARIA DEL DEPARTAMENTO DE GUATEMALA*

Dres. Jorge Alvarado M.** e Ignacio Fortuny***

INTRODUCCION

La drepanocitemia, meniscocitosis o anemia de células falciformes, es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por anemia, crisis hemolíticas que se acompañan de dolores osteoarticulares severos, fiebre e ictericia; además, en algunas ocasiones se observan cuadros abdominales agudos, signos bronconeumónicos (1), y raras veces también, cuadros de oclusión vascular cerebral (2). Esta enfermedad ha sido descrita particularmente en individuos de

raza negra en el Continente Africano y en países en los que sujetos de esta raza han inmigrado voluntaria o involuntariamente. Son muy raros los informes de esta entidad nosológica en individuos de otras razas, por ejemplo, en nativos de México (3), Perú (4), y Argentina (5), así como de otros países (6). Sin embargo, en estos casos ha sido muy difícil descartar la posibilidad de que exista cierta mezcla con raza negra, y demostrar que se trata de razas puras. La mayoría de sujetos caucásicos que padecen esta enfermedad son de origen griego, siciliano o español, esto es, proceden de lugares donde en alguna época de la historia hubo inmigración o paso de esclavos negros.

* Trabajo presentado en el IX Congreso Centroamericano de Pediatría, XIII Congreso Nacional de Pediatría de Guatemala, y Primera Reunión de Capítulos Centroamericanos de la Academia Americana de Pediatría, celebrados en Guatemala del 30 de noviembre al 6 de diciembre de 1969.

** Jefe Asociado de la División Biomédica del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), Guatemala, C. A.

*** Ex-Jefe del Laboratorio de Hematología del Hospital General «San Juan de Dios» de Guatemala.

El nombre de la enfermedad se deriva de las características que presenta el glóbulo rojo, en forma de hoz y que consisten en alteraciones morfológicas que Herrick descubrió en 1910 en una persona de raza negra de las Indias Occidentales, residente en Chicago (7). Pauling y colaboradores en 1949 (8) fueron los primeros en demostrar y caracterizar, por medio de separaciones electroforéticas, una hemoglobina anormal que denominaron «hemoglobina S», asociándola como factor causal de la entidad clínica. A través de estudios posteriores en los que se analizaron las cadenas beta de polipéptidos de la globina del glóbulo rojo, se logró demostrar que la secuencia normal de aminoácidos se encuentra alterada, y que la valina ocupa el lugar que normalmente corresponde al ácido glutámico:

Hemoglobina A	Acido glutámico — ácido glutámico — lisina
Hemoglobina S	Acido glutámico — valina — lisina

Esta enfermedad hereditaria, de carácter mendeliano e independiente del sexo, es el resultado de un gen mutante que es el factor responsable de la producción del tipo de hemoglobina descrito. Este gen se manifiesta en el homocigoto resultante de la herencia de los genes drepanocíticos de ambos padres (heterocigotos). El heterocigoto no presenta manifestaciones clínicas, y en estos casos únicamente existe el fenómeno drepanocítico del glóbulo rojo *in vitro*, en presencia de hipoxia, pero no en forma espontánea. La literatura cuenta con revisiones completas de esta entidad enfocada desde el punto de vista clínico y de laboratorio. Se describen hipótesis tales como la mutación del gen de la hemoglobina «A» a «S» a través de los siglos, como un mecanismo de defensa natural hacia la malaria, ya que los pacientes heterocigotos (hemoglobina A-S), no son susceptibles a desarrollar malaria (9). Se informa sobre alteraciones de mecanismos como el de la irreversibilidad del fenómeno drepanocítico, el cual ha sido explicado con base en estudios recientes de microscopía electrónica que muestran trastornos en la orientación de la subestructura de la membrana del glóbulo rojo (10). A pesar de todas estas investigaciones, pocas han sido las medidas de orden práctico que se han derivado de ellas para aliviar las crisis dolorosas en esta enfermedad; sería, pues, aún más utópico pensar que con los conocimientos actuales pueda corregirse el defecto en la síntesis de hemoglobina que se observa en estos pacientes.

El objetivo del presente trabajo, sin embargo, no es hacer una revisión exhaustiva del tema, sino dar a conocer el estudio clínico y de laboratorio que los autores llevaron a cabo en una familia guatemalteca, oriunda —por lo menos durante tres generaciones— del municipio de San Raymundo Las Casillas, departamento de Guatemala. Según se pudo constatar, dos miembros de dicha familia presentaban las características típicas de la anemia de células falciformes. Estos hallagos se consideran de in-

terés, ya que son los primeros dos casos de drepanocitemia descritos en Guatemala en sujetos que no tienen las características físicas de la raza negra.

DESCRIPCION DE LOS PACIENTES

Paciente No. 1 — S.P. y P., de 22 años de edad y del sexo masculino, originario de la aldea El Carrizal, departamento de Guatemala. De acuerdo a su historial, este paciente fue estudiado en el Hospital General de Guatemala en el curso de sus varios ingresos, desde la temprana edad de ocho meses, con el diagnóstico clínico de anemia hemolítica de causa no determinada. Presentaba los síntomas y signos siguientes: crisis intermitentes de dolor osteoarticular, especialmente de manos y pies, acompañadas de dolor abdominal severo, fiebre, ictericia y palidez que duraban de una a dos semanas y se repetían cada 2 a 4 meses. Los exámenes de laboratorio a que se sometió revelaron niveles de hemoglobina de 5 a 7g%; reticulocitos de 5 a 30%; leucocitosis hasta de 20,000 y 40,000 por mm³; elevación de la bilirrubina sérica hasta 3 y 4 mg (sobre todo de bilirrubina indirecta); eritrosedimentación, y fragilidad de glóbulos rojos, normal. La densidad urinaria en ayunas fue de 1.009. Se le administró un tratamiento a base de transfusiones, preparaciones de hierro por vía oral, sales biliares, corticoesteroides y analgésicos.

En 1959, a la edad de 13 años, fue sometido a una laparatomía abdominal con la intención de practicar esplenectomía. El hallazgo operatorio fue el de «atrofia esplénica», y el examen microscópico de un fragmento hepático obtenido durante la misma intervención reveló «cirrosis biliar».

En el curso de los años subsiguientes disminuyó la frecuencia de crisis hemolíticas, y en 1964, con base en el examen del frote periférico que practicó uno de los autores (I. F.) se le diagnosticó drepanocitemia.

Por el interés que este hallazgo despertó, se consideró importante practicar un estudio completo del paciente, así como del resto de su familia, el que se inició ese mismo año. Esta investigación tuvo como resultado el hallazgo de un nuevo caso, ya que una hermana menor presentó los mismos síntomas y signos del paciente; se estableció también que dos hermanos menores habían fallecido a una edad temprana con manifestaciones similares, sin que pudiera determinarse su causa de muerte.

Al practicársele examen físico al paciente S. P. y P., éste mostró las siguientes características clínicas: peso 32.7 kg, talla 1.37 m, y presión arterial (P.A.) 126/78; cabeza en torre; circunferencia craneana de 53.8 cm, eminencias frontales, y huesos molares y maxilar superior prominentes (Figura 1). Las conjuntivas ictéricas, y el

trayecto de los vasos del fondo de ojo mostró notorias tortuosidades. Se verificó el aumento del diámetro anteroposterior del tórax; soplo sistólico, grado II en foco mitral irradiado a la base, y soplo diastólico pulmonar.

Otras características del paciente fueron: abdomen prominente, hígado aumentado de tamaño y de consistencia firme, no doloroso a la palpación, 9 cm por debajo del reborde costal derecho en la línea medio-clavicular; cicatrices operatorias antiguas en la línea media del abdomen; genitales infantiles y cifosis de la columna dorsal. La piel pálida, con ligero tinte ictérico, y en los antebrazos y piernas, pigmentación de color pardo oscuro. Los dedos en palillo de tambor con uñas de vidrio de reloj; además, acortamiento del dedo medio izquierdo.

FIGURA 1

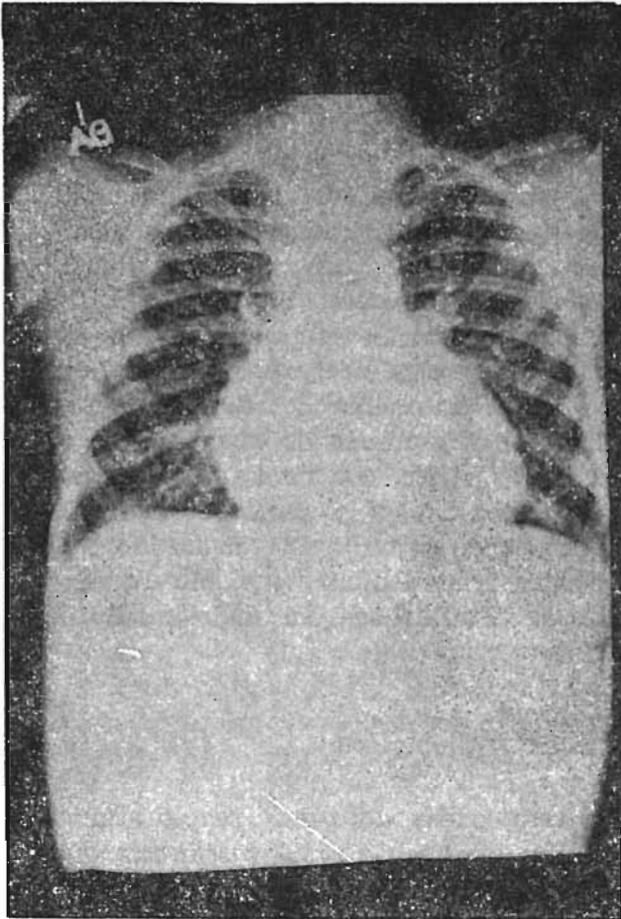


Fotografía clínica del paciente I

Exámenes radiológicos

La radiografía del tórax reveló aumento del área cardíaca a expensas de las cavidades ventriculares y aurícula derecha (Figura 2). Los huesos de la bóveda craneana presentaban aumento exagerado del diáfisis y trabeculación característica de las anemias crónicas. Los huesos largos mostraron rarefacción y disminución del espesor del cortex, cambios que probablemente se hayan debido a la hiperplasia medular crónica, y posiblemente también a la desnutrición secundaria. El metacarpiano medio de la mano izquierda mostró rarefacción central (secuestro antiguo). En los momentos actuales las crisis hemolíticas surgen aproximadamente cada año, y desde hace 5 años el paciente no ha necesitado transfusiones. El enfermo presenta disnea de grandes esfuerzos y al presente se está estudiando la posibilidad de que ya exista hemocromatosis.

Paciente No. 2 — L.P. y P., de 12 años de edad y del sexo femenino; hasta la fecha no ha estado hospitalizada pero sí ha tenido crisis intermitentes de dolor osteoarticular, ictericia, fiebre y palidez a intervalos de 4 a 6 meses, y franca desaceleración

FIGURA 2

**Radiografía postero-anterior del tórax del
Paciente I**

de crecimiento pondoestatural (Figura 3). Al examen físico sus medidas fueron: peso 21.3 kg, talla 1.18 m, P.A., 130/90, y circunferencia del cráneo, 49 cm. Conjuntivas ictericas, piel pálida, prominencia de los huesos malares y del maxilar inferior. Su tórax mostró aumento del área cardíaca y presencia de soplo sistólico grado II, en la base, que disminuía con el ejercicio. El abdomen era prominente, con aumento del área hepática, 9 cm por debajo del reborde costal en la línea medio-clavicular, de consistencia dura e indoloro a la palpación. No se palpó el bazo. Genitales infantiles. La densidad urinaria en ayunas fue de 1.009.

Hasta la fecha, las crisis hemolíticas se autolimitan en el curso de una a dos semanas, y generalmente sólo las crisis dolorosas agudas requieren tratamiento a base de analgésicos potentes.

En ambos pacientes, el trazo electrocardiográfico reveló alteraciones compatibles con hipertrofia biventricular y, en el caso del paciente I, ya existía evidencia de sobrecarga ventricular. El aspirado de médula ósea mostró las alteraciones siguientes: franca hiperplasia de la serie roja y aumento de los depósitos de hemosiderina en el sistema retículoendotelial. El frote periférico de ambos pacientes fue similar, presentando: anisocitosis, poiquilocitosis, policromía, drepanocitos (aproximadamente 40%), escasas células en tiro al blanco (2-3%), cuerpos de Howell Jolly y granulaciones basófilas, neutrofilia y plaquetas normales (Figuras 4a y 4b). Se observó la presencia de 10 a 15 glóbulos rojos nucleados por cada 100 glóbulos blancos contados.

Los datos hematológicos completos de los pacientes y del resto de la familia se

FIGURA 3

Fotografía clínica de la Paciente II

Figura 4a: Coloración Wright, x 480

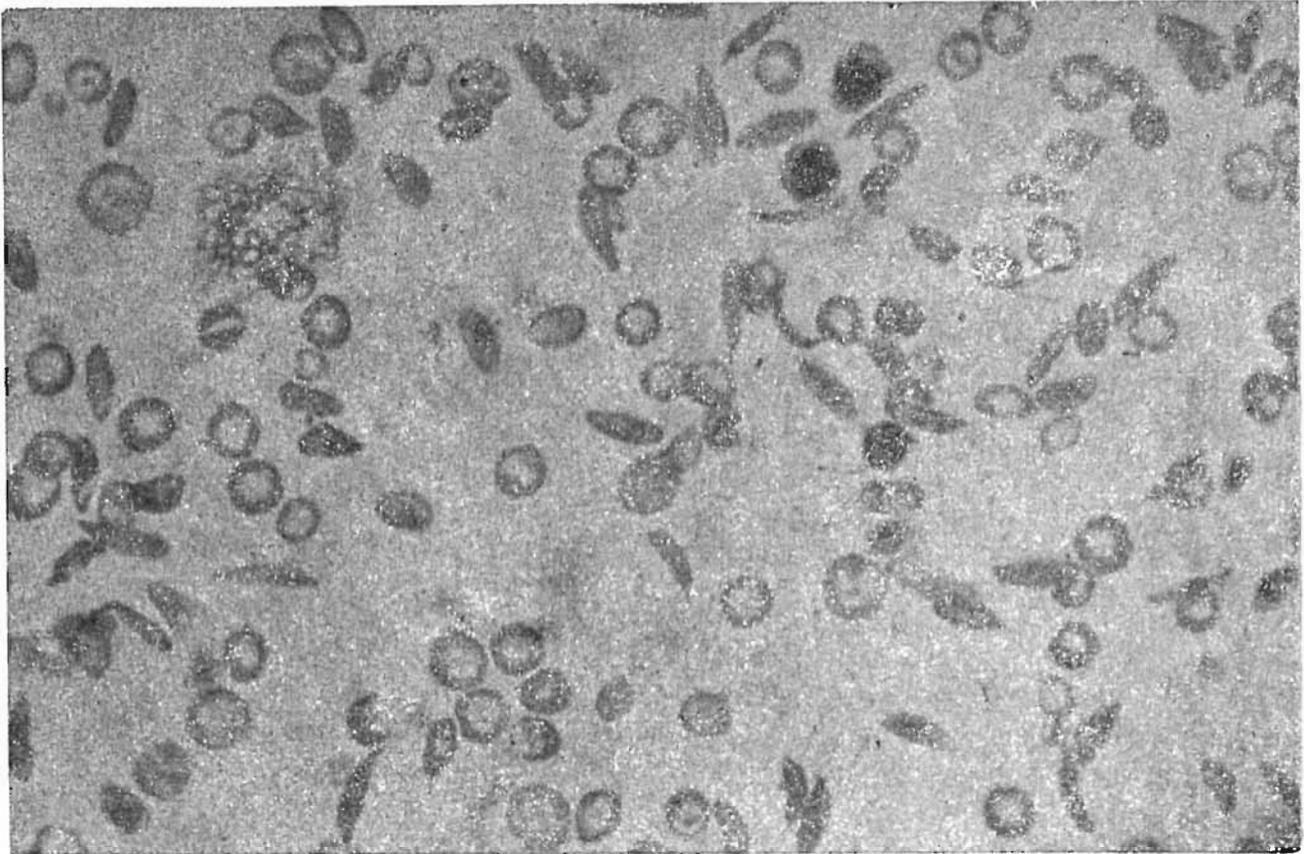


Figura 4b: Coloración Wright, x 1,200



Frote de sangre periférica del Paciente I, que aún sin provocar hipoxia muestra las características típicas de la drepanocitemia.

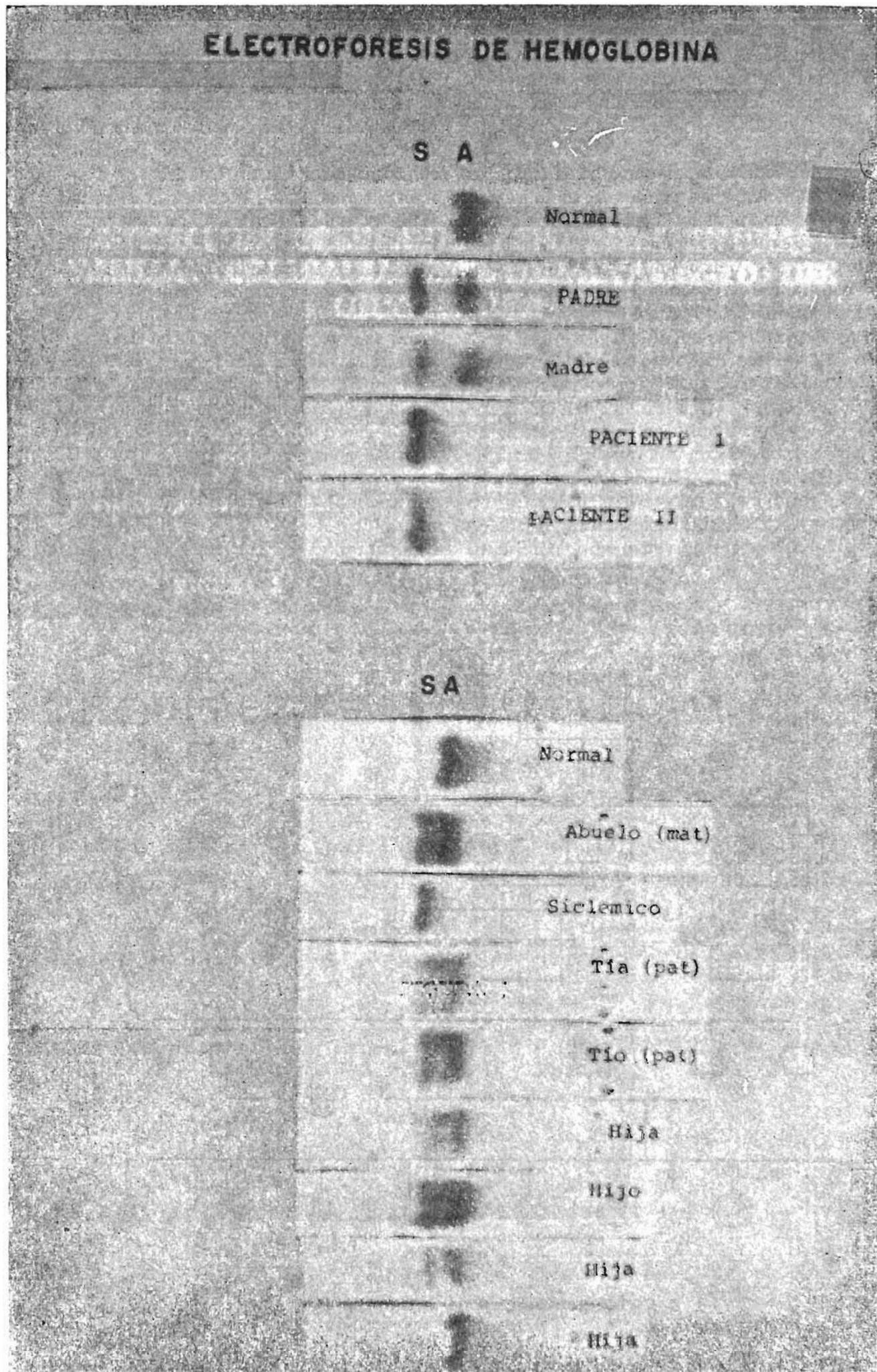
CUADRO No. 1
RESULTADOS HEMATOLOGICOS COMPLETOS DE LA FAMILIA P. Y P.

Sujeto	Hemato- crito %	Hemo- globina g %	Glóbulos rojos x mm ³	CHCM* %	Glóbulos blancos x mm ³	Reticu- locitos %	Hemo- globina fetal %	Electroforesis de hemoglo- bina
Paciente I	21.0	6.7	2.26	32	16.9	30.0	2.00	S-S
Paciente II	20.5	6.6	1.90	32	13.1	28.0	3.74	S-S
Padre	45.0	16.0	---	35	6.8	0.3	1.42	A-S
Madre	40.0	14.2	4.24	35	9.3	1.7	2.06	A-S
Hija S.	40.0	14.6	4.86	36	10.7	1.7	1.56	A-A
Hija L.	41.0	13.8	4.41	31	13.7	1.2	7.09	A-S
Hijo M.	36.0	12.0	4.25	33	11.6	1.4	4.60	A-S
Hija B.	35.0	11.8	4.06	34	14.5	1.4	3.73	A-S
Abuelo (materno)	44.0	15.8	4.83	36	7.3	---	2.98	A-S
Tío (paterno)	45.0	16.2	4.98	36	7.4	---	5.42	A-S
Tía (paterna)	38.0	13.0	4.67	34	7.2	---	2.76	A-S

* CHCM = Concentración de hemoglobina corpuscular media.

CUADRO No. 2
ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES I Y II CON RESPECTO A HIERRO, FOLATOS Y VITAMINA B-12

Sujeto	Hierro sérico mcg%	Capacidad sérica total de fijación de hierro mcg%	Saturación de transferrina %	Hierro en médula ósea hemosiderina	Folatos séricos ng/ml	Folatos en glóbulos rojos ng/ml	Vitamina B-12 sérica pg/ml
Paciente I (M)	141	440	32	+++	3.7	175	308
Paciente II (F)	246	448	52	+++	3.0	140	231
Valores normales	60-130	250-400	20-35	+++	5-11	120	100



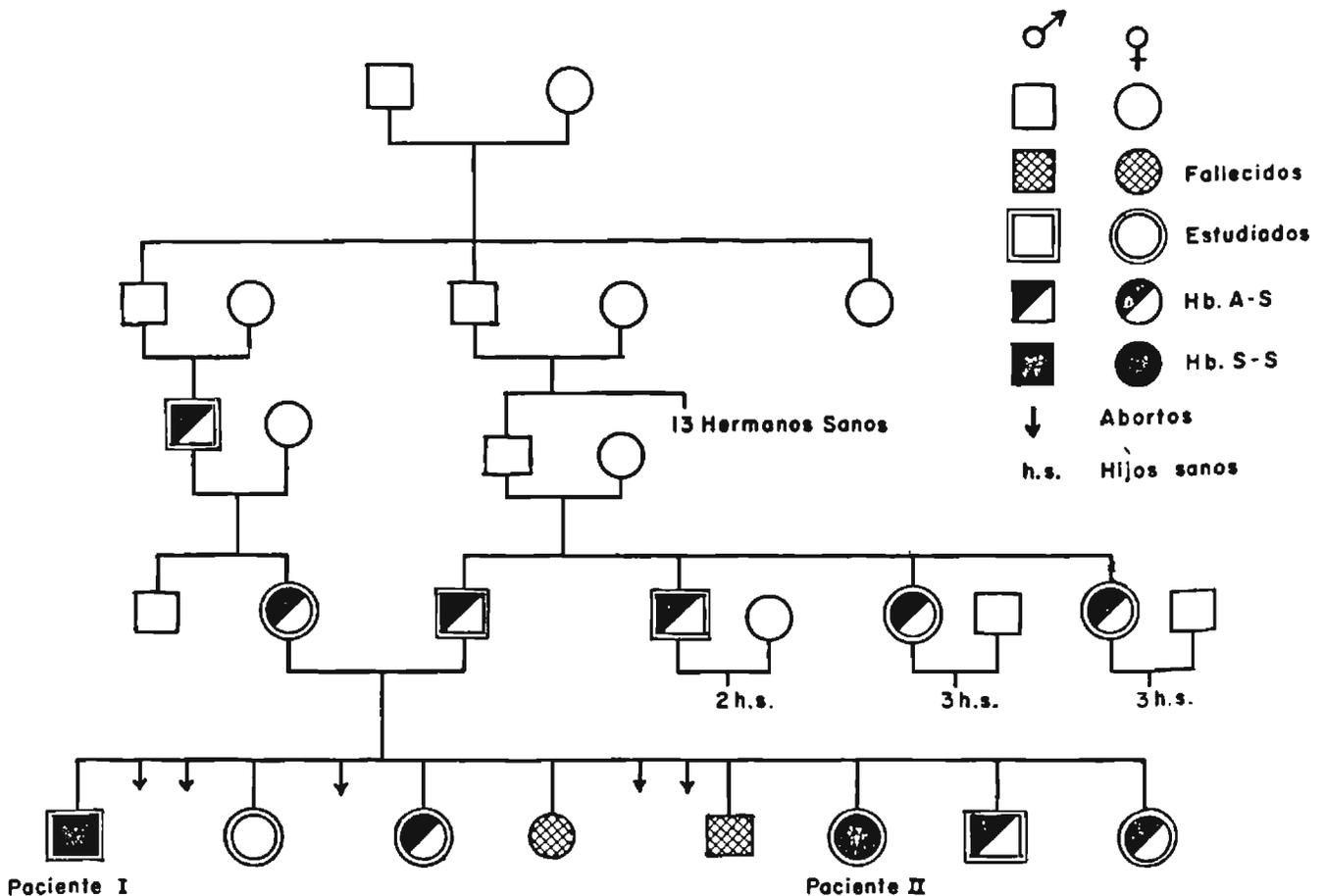
Diferentes bandas de hemoglobina observadas en miembros de la familia sometida a estudio.

presentan en el Cuadro No. 1, y el estado nutricional de ambos enfermos con respecto a hierro, folatos y vitamina B-12, en el Cuadro No. 2.

De particular importancia se estiman los siguientes hechos: en primer término, el aumento de los niveles de hierro sérico, con la consiguiente elevación de porcentaje de saturación de hemoglobina, secundario al proceso hemolítico crónico; esto explica también el exceso de hemosiderina observado en las espículas de médula ósea. Por otro lado, los valores de folatos séricos medidos por el método microbiológico utilizando *Lactobacillus casei* (11) están bajos, fenómeno éste que generalmente se debe al aumento de las demandas de una médula ósea que trabaja al máximo. En algunas ocasiones pueden producirse cambios megaloblásticos francos y, por consiguiente, una agudización de la anemia y un descenso aún más noto-

rio del desarrollo pondoestatural (12). Se hizo medición de la hemoglobina fetal por el método de la desnaturalización por álcali (13) y electroforesis del hemolizado de hemoglobina utilizando bandas de acetato de celulosa (14). En el Cuadro No. 1 se resumen los resultados globales para toda la familia y en la Figura 5 pueden apreciarse las distintas bandas de hemoglobina correspondientes a los individuos estudiados. Según se observa, ambos pacientes presentan una banda de hemoglobina que migra en igual forma a la hemoglobina de un paciente de raza negra con hemoglobina SS (homocigoto). Los demás sujetos estudiados salvo la hermana mayor, presentaron bandas de hemoglobina A y S (heterocigoto) y algunos acusaron una ligera alza de los niveles de hemoglobina fetal considerada como normal (por arriba de 2.5 g%). La hemoglobina de los dos pacientes es casi exclusivamente «S» con muy escasa contribu-

FIGURA 6



Arbol genealógico de la familia P. y P.

ción de hemoglobina fetal. Ninguno de los miembros del resto de la familia presentó anemia ni alteraciones de los glóbulos rojos en frotos de sangre periférica.

El grupo sanguíneo observado en la mayoría de los sujetos estudiados es 0; el abuelo por parte de la madre es grupo A, y todos son RH positivos.

La presencia del grupo A y las características físicas del abuelo hacen pensar en la extracción caucásica de esta familia, pero tal suposición no ha podido ser documentada, y tampoco se ha comprobado que sus antecesores hayan provenido de algún país europeo. Según datos proporcionados por la madre y el padre de la paciente, las tres generaciones precursoras nacieron en San Raymundo, y ninguno de sus miembros era de la raza negra. Con miras a facilitar la exposición de los datos familiares, en la Figura 6 se presenta el árbol genealógico de la familia en cuestión, así como la expresión del gen anormal («hemoglobina S») en los sujetos estudiados.

El diagnóstico de anemia de células falciformes en estos dos pacientes guatemaltecos se basa en los siguientes hechos:

1) Presencia de células drepanocíticas en la sangre periférica, aún sin provocar hipoxia.

2) Anemia asociada a crisis hemolíticas; aumento de hemosiderina tisular, y pigmentación cutánea.

3) Anemia, ictericia, hepatomegalia sin esplenomegalia asociada a crisis dolorosas osteoarticulares; hipotrofia del bazo—característica común— debida a múltiples infartos, y fibrosis que producen lo que se conoce como «atrofia fibrótica». La tortuosidad de los vasos del fondo del ojo también es característica de esta enfermedad.

4) Eritrosedimentación normal (7 mm por hora). Contrasta con lo que sucede por lo general con cualquier otro tipo de anemia.

5) Fragilidad osmótica normal de los glóbulos rojos (algunas veces puede observarse inclusive, un aumento de la resistencia de los mismos).

6) Comprobación electroforética de hemoglobina S comparada con una muestra

conocida, y la combinación de hemoglobina A-S en los padres y la mayoría de tíos y hermanos, que muestra la característica de los heterocigotos.

7) Ausencia de otra hemoglobina anormal.

8) Signos radiológicos compatibles con anemia hemolítica crónica.

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la caracterización clínica y hematológica de dos pacientes jóvenes con hemoglobina S-S, hijos de un matrimonio guatemalteco contraído entre dos primos en primer grado. Ambos son de San Raymundo Las Casillas, departamento de Guatemala; sus antecesores, al menos de las últimas tres generaciones, también eran originarios de dicho municipio. La presencia del grupo sanguíneo A en la familia, y algunos de sus rasgos físicos permiten suponer que son de extracción caucásica. Sin embargo, no puede descartarse en definitiva la posibilidad de mezcla con raza negra, o de antecesores griegos o sicilianos, aun en forma accidental. A través del estudio clínico y hematológico a que se sometieron los pacientes, y con ayuda de procedimientos electroforéticos, se demuestra la presencia de anemia de células falciformes, tipo de anemia hemolítica familiar sumamente rara en nuestro medio. A pesar de que el informe corresponde a una familia aislada, los procedimientos modernos de que hoy día se dispone permiten efectuar el diagnóstico correcto con relativa facilidad. Se espera que este trabajo sirva de estímulo para el desarrollo de futuras investigaciones en este campo.

RECONOCIMIENTOS

Los autores expresan su reconocimiento al personal de los Servicios de Medicina de Niños y Medicina de Hombres del Hospital General de Guatemala.

A la señora Cristina de Campos y al señor José Luis Escobar, de los laboratorios de la División Biomédica del INCAP, agradecen, asimismo, su valiosa ayuda técnica.

REFERENCIAS

1. Wintrobe, M. M.: *Clinical Hematology*, 5th edition (Chapter 13, Sickle Cell Disease, Thalassemia and the Abnormal Hemoglobin Syndromes). Lea & Febiger, Philadelphia, 1961, p. 668-689.
2. Hughes, J. G., Diggs, L. W. & Gillespie, C. E.: The involvement of the nervous system in sickle-cell anemia. *J. Pediat.*, 17: 166-184, 1940.
3. Killingsworth, W. P. & Wallace, S. A.: Sicklemia in the Southwest. *Southern Medical Journal* (Birmingham, Alabama), 29: 941, 1936. (c.f. *J.A.M.A.*, 107: 1508, 1936).
4. Weiss, P., Altuna, M. T. & Diaz, H. C.: Sobre dos casos de anemias con eritrocitos en forma de hoz encontrados en Lima. *Actualidad Médica Peruana*, 1: 2, 1935. (Citado por Wintrobe, M. M. — véase referencia 1).
5. Cooke, J. V. & Mack, J. K.: Sickle-cell anemia in a white American family. *J. Pediat.*, 5: 601-607, 1934.
6. Segura, G., Radice, J. C., Donin, L. & Giusti, C. Z.: Estudio anatomo-patológico del primer caso argentino de anemia falciforme. *Rev. Asoc. Med. Argentina*, 58: 731, 1944. (Citado por Wintrobe, M. M. — véase referencia 1).
7. Herrick, J. B.: Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Int. Med.*, 6: 517, 1910. (Citado por Wintrobe, M. M. — véase referencia 1).
8. Pauling, L., Itano, H. A., Singer, S. J. & Wells, I. C.: Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*, 110: 543-548, 1949.
9. Allison, A. C.: Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. J.*, 1: 290-294, 1954.
10. Bertles, J. F. & Dobler, J.: Reversible and irreversible sickling. *Blood*, 33: 884-898, 1969.
11. Herbert, V. with the technical assistance of Fisher, R. & Koonts, B. J.: The assay and nature of folic acid activity in human serum. *J. Clin. Invest.*, 40: 81-91, 1961.
12. Shaldon, S.: Megaloblastic erythropoiesis associated with sickle-cell anaemia. *Brit. Med. J.*, 1: 640-641, 1961.
13. Singer, K., Chernoff, A. I. & Singer, L.: Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. *Blood*, 6: 413-428, 1951.
14. Briere, R. O., Golias, T. & Batsakis, J. G.: Rapid quantitative hemoglobin fractionation. Cellulose acetate electrophoresis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 44: 695-701, 1965.