



# **ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES**



SANTA MARÍA DEL ROSELL  
HOSPITAL DE CARTAGENA

Ana Pilar Nso Roca

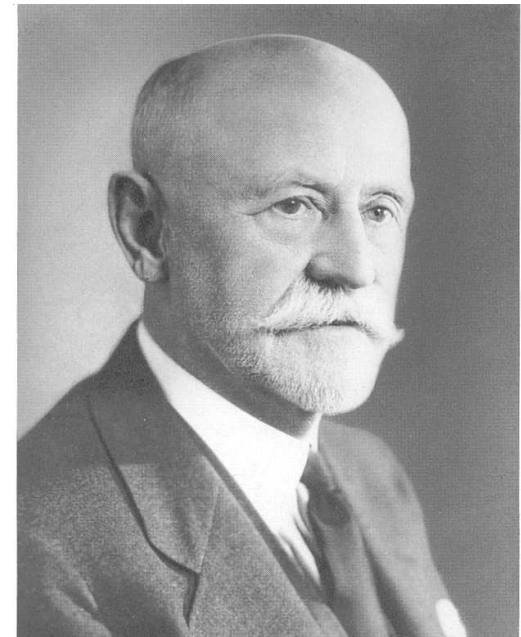


# HISTORIA

JB. Herrick, 1910

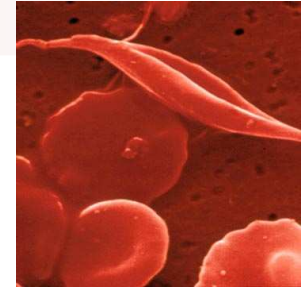
*Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia.*

Arch Intern Med 1910;6:517 -  
521





# PATOGENIA



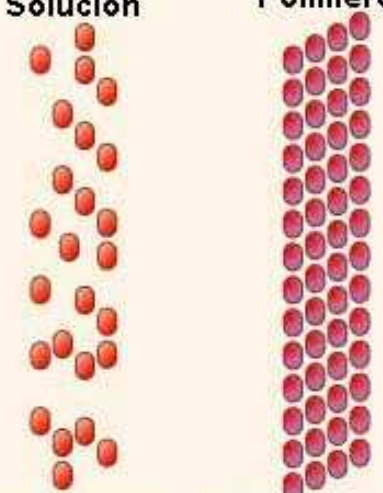
Producción de hemoglobina S, por defecto genético que sustituye glutámico por valina (crom 11).

Unión de polímeros y formación de estructuras fibrilares.

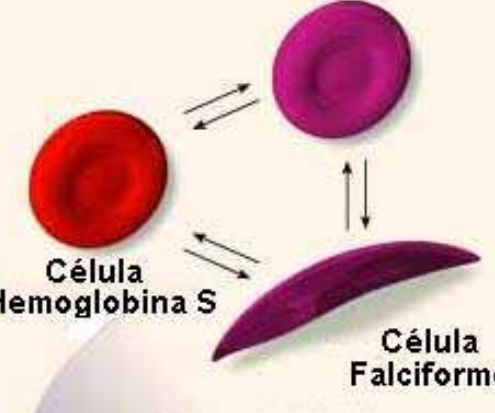
Eritrocito falciforme: menos deformable → oclusión vascular, isquemia tisular, lesión crónica.

Gen $\beta$ -Globina  
(Sexto codon)  
↓  
GAG → GTG  
(Ácido glutámico) (Valina)

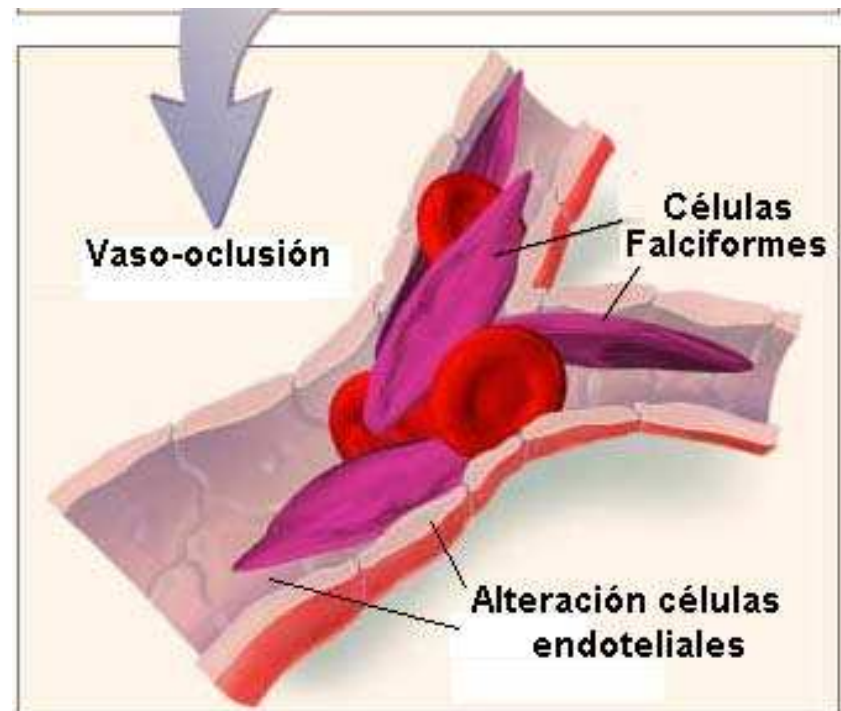
Hemoglobina S Solución      Hemoglobina S Polímero



Oxigenada      Deoxigenada



Célula Hemoglobina S      Célula Falciforme





# CLASIFICACIÓN

Síndrome	Genotipo	Neonato	HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	HbC (%)
Normal	A-A	F-A	95-98	0	< 2	< 3,5	0
Rasgo falcif	A-S	F-A-S	50-60	35-45	< 2	< 3,5	0
Homocigoto	S-S	F-S	0	80-95	2-25	< 3,5	0
Falciforme-HbC	S-C	F-S-C	0	45-50	1-5		45-50
Falciforme-talasemia	S-β <sup>0</sup>	F-S	0	80-92	2-15	3,5-7	0
Falciforme-β talasemia	S-β <sup>+</sup>	F-S-A	5-30	65-90	2-10	3,5-6	0

# EPIDEMIOLOGÍA

Es una de las enfermedades genéticas más frecuentes del mundo.

Prevalente en África subsahariana, cuenca mediterránea, India y península arábica.

Prevalencia:

- Raza negra: 1/375 RN.
- Hispanos: 1/1200 RN.

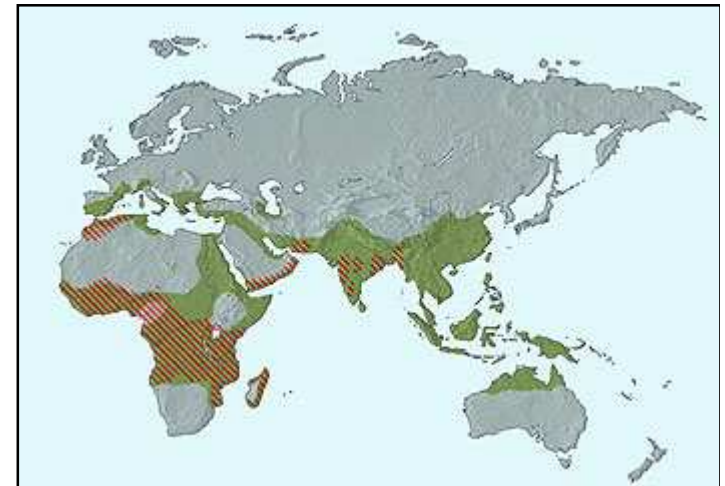


Table VIII. Residents in non-indigenous groups at risk for haemog

Country	Northern Africa	SS Africa high risk	SS Africa low risk	Central America	Caribbean	South America	Pakistan	Total in non-indigenous risk groups	Country population	% of residents in risk groups
Norway	8,910	11,830	21,940	459	903	10,314	26,950	239,611	4,565,000	5.2
Sweden	24,877	22,940	50,807	5,024	3,292	63,200	8,563	825,461	8,958,000	9.2
Denmark	14,248	9,149	18,479	771	759	6,476	19,284	296,332	5,387,000	5.5
Finland	6,086	4,203	9,323	434	429	2,597	1,262	78,471	5,213,000	1.5
UK E & W		598,662	128,168		694,207		877,713	6,236,785	53,125,596	11.7
UK Scotland		5,118			2,907		31,793	127,639	5,062,011	2.5
Ireland	5,416	16,852	3,404	481	610	2,391	6,174	87,311	3,906,000	2.2
Netherlands	346,500	119,000	33,000		90,000	527,000	5,000	2,457,500	16,225,000	15.1
Belgium	241,840	293,592	6,960	2,006	10,606	19,576	11,925	1,283,572	10,376,000	12.4
Luxembourg		4,620			340		50	96,330	450,000	21.4
France	1,544,945	1,571,319			571,703	17,140		7,181,822	59,768,000	12.0
Germany	148,711	118,604	32,084	732	11,607	7,051	38,527	5,616,449	82,534,000	6.8
Austria	8,417	15,079						506,458	8,118,000	6.2
Switzerland	29,233	33,145	10,678	1,560	9,290	48,130	3,938	1,150,871	7,341,000	15.7
Italy	501,186	118,440	52,400	11,190	26,842	235,952	26,414	1,763,303	57,605,000	3.1
Greece	36,112	7,325	3,203	603	1,228	4,820	10,877	772,873	11,024,000	7.0
Spain	578,292	84,078	1,098	32,649	102,319	790,693	19,954	1,905,931	41,874,000	4.6
Portugal	2,885	197,760	2,614	658	736	83,114	1,562	332,256	10,441,000	3.2
Total	3,497,658	3,231,716	374,249	56,567	1,527,787	1,818,454	1,089,987	30,958,976	392,062,607	7.9

Table X. Annual births in non-indigenous groups at risk for haem

Country	Northern Africa	SS Africa high risk	SS Africa low risk	Central America	Caribbean	South America	Pakistan	Total in risk groups	Country total	% of births
Norway	186	284	527	9	15	206	407	4,192	56,458	7.4
Sweden	520	551	1,219	100	55	1,264	129	14,308	99,157	14.4
Denmark	298	220	443	15	13	130	291	5,353	64,682	8.3
Finland	127	101	224	10	7	51	19	1,445	56,630	2.6
UK E&W	0	12,608	2,672		9,236		20,840	116,114	639,351	18.2
UK Scotland	0	115			39		917	2,810	55,733	5.0
Ireland	113	404	84	9	11	48	93	1,478	61,517	2.4
Netherlands	7,242	2,856	792		1,746	10,540	76	45,065	200,297	22.5
Belgium	5,054	7,046	167	40	198	392	180	21,317	114,014	18.7
Luxembourg	0	111			7		1	1,137	5,303	21.4
France	32,289	37,712			11,091	343		122,527	760,300	16.1
Germany	3,108	2,846	770	15	201	141	582	77,631	706,721	11.0
Austria	176	362						6,727	76,944	8.7
Switzerland	611	795	256	31	175	963	59	15,074	71,848	21.0
Italy	10,475	2,843	1,258	224	477	4,719	399	31,524	539,503	5.8
Greece	755	273	120	12	23	96	164	12,921	104,420	12.4
Spain	12,086	2,018	26	653	1,747	15,814	301	36,309	439,863	8.3
Portugal	60	4,746	63	11	12	1,662	24	7,098	112,515	6.3
Total	73,101	75,891	8,621	1,130	25,055	36,368	24,482	523,032	4,165,256	12.6



# DIAGNÓSTICO




Frotis de sangre periférica.

Electroforesis de hemoglobinas.

Cribado neonatal (combina test):

- Sensibilidad 93,1-100%.
- Especificidad 99,9-100%.
- Disminuye mortalidad por sepsis neumocócica.
- Falsos negativos si mucha HbF.

*Diagnóstico prenatal.*

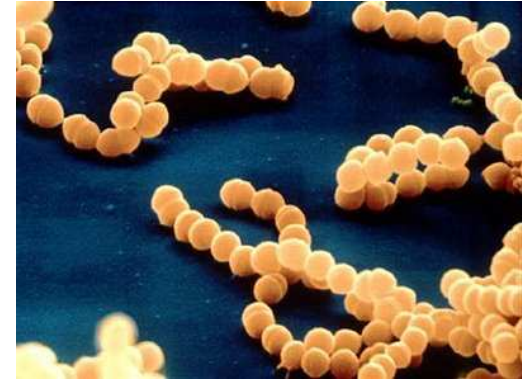


# DIAGNÓSTICO

## Indicaciones de estudio:

- Población neonatal (en las comunidades que lo contemplen).
- Antecedentes familiares de drepanocitosis.
- Anemia hemolítica aguda.
- Individuo de raza negra.
- Anemia + sepsis + meningitis + neumococo.
- Anemia + dolor.
- Anemia + ACVA.
- Anemia + Síndrome torácico agudo.
- Anemia + Priapismo.
- Anemia + Hiperesplenismo agudo.
- Anemia + úlceras.

# CLÍNICA



1. ANEMIA.
2. INFECCIONES.

Por daño esplénico. Fiebre.

1 año de vida: 30% asplenia funcional.

6 años de vida: 90%.

- Infecciones por bact encapsuladas. Bacteriemia por neumococo: 400/1.
- Osteomielitis. *Salmonella*, *S. aureus*.
- Parvovirus B19: crisis asplásicas.

# CLÍNICA

## 3. SECUESTRO ESPLÉNICO AGUDO.

Esplenomegalia súbita.

Disminución

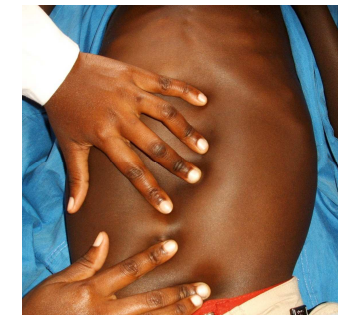
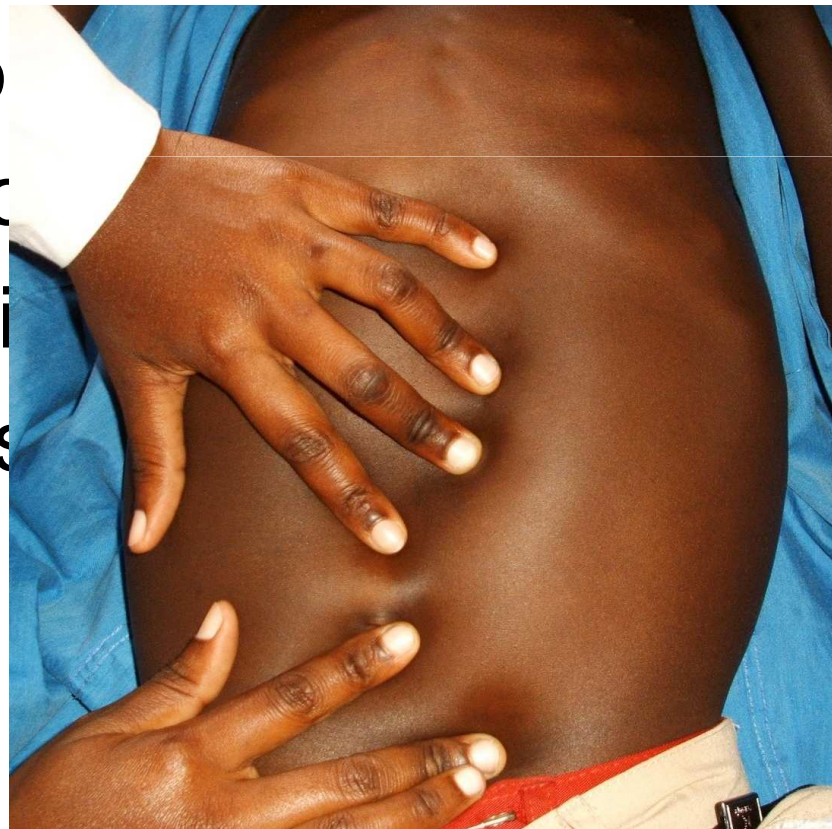
Reticulocitos

± Trombocitosis

Tto: expansión

na basal.

fusión.



# CLÍNICA

## 4. SÍNDROME TORÁCICO AGUDO.

2ª causa de hospitalización.

50% de los pacientes.

Infiltrado pulmonar nuevo + fiebre.

± hipoxia.

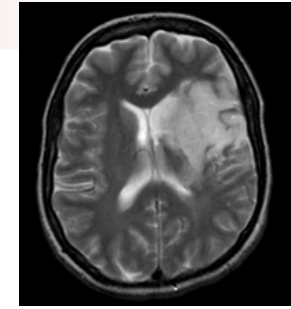
38% con causa identificada:

- 29% infección.
- 9% embolia grasa.

Secuelas: hipertensión pulmonar.



# CLÍNICA



## **5. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.**

11% ACV manifiesto antes de los 20 años.

22% infarto silencioso.

22% infarto silencioso de sustancia blanca.

Problemas cognitivos y de aprendizaje.

Si episodios repetidos: transfusiones crónicas.

# CLÍNICA

## 6. CRISIS DE DOLOR VASOCLUSIVAS.

Desencadenantes: infección, T extremas, deshidratación, estrés, desconocido.

Dolor óseo o abdominal.

Puede acompañarse de fiebre.



# CLÍNICA

## 7. LESIÓN CRÓNICA DE ÓRGANOS.

- Hipertensión de arteria pulmonar (30%): hipoxia, disnea, síncope.
- Osteonecrosis femoral/humeral: 50% a los 35 años (60% a los 60 años, heterocigotos).
- Retinopatía proliferativa (50%).





# CLÍNICA

## 7. LESIÓN CRÓNICA DE ÓRGANOS.

- Nefropatía (5-10%).
- Úlceras crónicas en MMII (10-25%).
- Priapismo (10-40%).
- Colelitiasis (42%).





# MANEJO INICIAL



Información a los padres y consejo genético.

## **Heterocigota:**

- No seguimiento.
- Estudio a hermanos y padres.
- Información.



## HOJA INFORMATIVA

Su hijo/a tiene un rasgo falciforme o drepanocitosis heterocigota y su vida será prácticamente normal, pero les informamos sobre ciertas recomendaciones:

- No es necesaria realizar ninguna restricción para el ejercicio físico, aunque el mantenimiento de una hidratación adecuada y la reducción del ejercicio extenuante en condiciones de calor/humedad excesivos, es una precaución sensata para cualquier atleta.
- Anestesia y cirugía: no aumentan las complicaciones, pero no es seguro que esto sea así en el caso de que se requiera cirugía cardíaca extracorpórea. De todos modos, hay numerosa experiencia de pacientes tratados con cirugía cardíaca sin complicaciones, sin ni siquiera haber necesitado transfusión.
- El ambiente hiperbárico al que se exponen los submarinistas probablemente no sea dañino para una persona con rasgo falciforme.
- Los riesgos que se han asociado en raras ocasiones son:
  - Infarto esplénico en grandes alturas.
  - Alteraciones urinarias (Hematuria, hipostenuria)
  - Bacteriuria en mujeres
  - Bacteriuria y pielonefritis en la gestación
  - Muerte súbita tras ejercicio extenuante (<1:3000)
  - Embolismo pulmonar
  - Alteraciones oculares (Glaucoma tras sangrado en cámara anterior).

# MANEJO INICIAL



## Homocigota:

- **Completar estudio**: reticulocitos, coagulación, función renal y hepática, LDH, aclaramiento de creatinina, haptoglobina, sistemático de Orina, microalbuminuria (> 8 años), estudio familiar, serología VIH, HB, HC, ferritina, inmunoglobulinas, gota gruesa (si viaje reciente), saturación de O<sub>2</sub>, eco-Doppler transcraneal (2-10 años), Rx de torax y valoración cardiológica, eco abdominal, revisión odontológica, espirometría, valoración neuropsicológica, RMN craneal (4-10 años), audiometría (> 4 años), revisión oftalmológica (> 8 años).
- **Información.**

## HOJA INFORMATIVA (I)

El/la niño/a..... es un paciente controlado en nuestro centro con el diagnóstico de **drepanocitosis o anemia falciforme**. Con el fin de disminuir la morbilidad de su enfermedad, se ha informado a las familias como reconocer los síntomas de su enfermedad y buscar tratamiento médico inmediato ante las urgencias ocasionadas por su drepanocitosis, detalladas a continuación. Se debe consultar el protocolo específico de tratamiento para estas situaciones.

1.- **Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$** : debe hacerse una evaluación sobre el foco, en especial en el niño menor de 5 años. Se trata de niños con un hipoesplenismo funcional y con riesgo de sepsis por neumococo y otros gérmenes. Se recomienda realizar una analítica con hemograma con reticulocitos, un hemo y urinocultivos y una Rx de tórax. Así mismo es conveniente administrar una dosis de ceftriaxona iv (50 mg/kg) y mantener en observación para descartar sepsis. En las siguientes situaciones se recomienda su ingreso:

-Niños < 1 año

-T<sup>a</sup>  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ \*

-Antecedente de sepsis neumocócica o esplenectomía\*

-Aspecto séptico\* y/o deshidratación

-Hemoglobina < 5g/L, plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos < 2% (en Hb SS)

-Leucocitos  $\geq 30.000/\text{mm}^3$ \* o < 5.000/mm<sup>3</sup> \*

\*Añadir vancomicina a la ceftriaxona.

2.- **Dolor torácico agudo y/o disnea**: estos niños pueden presentar infecciones pulmonares complicadas por isquemia pulmonar. Se debe realizar Rx tórax, hemograma con reticulocitos, reticulocitos y pulsioximetría. Si el paciente está febril se deben añadir antibióticos. Son criterios de ingreso la presencia de un infiltrado pulmonar, insuficiencia respiratoria y/o dolor torácico intenso.



## HOJA INFORMATIVA (II)

3.- **Dolor agudo que no calma con paracetamol, ibuprofeno, hidratación y reposo en cama:** en estos pacientes son frecuentes las crisis vaso-oclusivas óseas o en otros tejidos que producen dolor por isquemia/infarto tisular. Debe evaluarse la causa del dolor. Se recomienda hemograma con reticulocitos, y otros exámenes complementarios según el contexto. Si el dolor no cede con analgesia oral, deben ingresar para control del dolor con opiáceos e hidratación iv.

4.- **Astenia importante o letargia:** además de descartarse una sepsis debe sospecharse un secuestro esplénico (con anemia e hipovolemia secundarias). Se debe evaluar un crecimiento del tamaño del bazo, estado cardiovascular y realizar hemograma con reticulocitos. La anemia suele acompañarse de reticulocitosis y puede asociarse a trombopenia.

5.- **Deshidratación (por vómitos u otras causas):** la deshidratación favorece las crisis de falciformación y vaso-oclusión. Suelen precisar hidratación iv y evaluación analítica.

6.- **Síntomas neurológicos** (convulsiones, debilidad en extremidades, dolor de cabeza intenso, mareo o alteraciones visuales): se debe realizar una exploración neurológica completa y un TAC craneal sin contraste. Cuando estos pacientes presentan síntomas neurológicos deben ingresarse siempre. Pueden presentar accidentes vasculares cerebrales secundarios a fenómenos vaso-oclusivos y a vasculopatía por su enfermedad de base. Debe considerarse el tratamiento con una exanguino-transfusión y **contactar urgentemente con el hematólogo de guardia** de nuestro hospital.

7.- **Priapismo (erección >2 horas de duración):** puede ocasionar impotencia. Se recomienda **contactar urgentemente con el hematólogo de guardia** de nuestro hospital.



# TRATAMIENTO DE BASE

- **Ácido Fólico**: (Acfol® comp 5 mgr) 1 comp/diario, 1 mes cada 3 meses de forma OPCIONAL, o simplemente recomendar una dieta variada.
- **Penicilina**: (Penilevel®, sobres 250 mgs, cap 400 mgs). Es esencial su administración de forma indefinida desde los 3 meses de vida hasta la edad de 5 años, y opcionalmente hasta la edad adulta, salvo en esplenectomizados quirúrgicos, en los que será obligatorio.



*Dosis*: <3 años 125 mg/12h; en >3 años, si <25 Kg 250 mgs/12h; > 25 Kg 400 mgs/12h.

# TRATAMIENTO DE BASE

- **Transfusión:** (siempre con filtro de leucocitos; será irradiada si se trasfunde de un familiar). En general toleran bien Hto bajos, por lo que no hay una indicación clara de transfusión con Hb>5g/dl.

Cantidad de concentrado de hematíes a trasfundir (intentar no superar una Hb>10g/dl o Htc 30%):

$$(Hbd - Hbi) \times 3 \times Kg = \text{ml a trasfundir}$$

*Hbd: Hb deseada; Hbi: Hb inicial*

\* ***Hipertransfusión crónica:*** utilizar sangre del mismo fenotipo (ABO, Kell, y Rh C, D y E) para disminuir la aloinmunización. ACV, dolor recurrente incapacitante, STA recurrente, HTPulm, priapismo recurrente, fallo orgánico crónico, IC, embarazo complicado, Eco-doppler patológico.





# TRATAMIENTO DE BASE

## ■ Indicaciones de transfusión:

- Anemia: Si Hb < 5 g/dL o Hcto < 15%; o caída de > 2 g/dL respecto al nivel basal.
- Anemia sintomática: (secuestro esplénico, crisis aplásica, crisis hiperhemolítica, pérdida de sangre)
- Insuficiencia cardíaca.
- STA con anemización.
- Preparación para cirugía de riesgo moderado.

## ■ Indicaciones de exanguinotransfusión:

- ACVA isquémico.
- Oclusión arteria retiniana.
- Colestasis intrahepática severa.
- STA moderado (sin anemización) o grave.
- Fallo multiorgánico.
- Priapismo grave (> 12 horas de evolución) que no responde al tratamiento médico.
- Preparación para cirugía de alto riesgo.



# TRATAMIENTO DE BASE

- **Terapia quelante:**
  - Desferoxamina (Desferin®) en caso de ferritina >1.000 ng/dl.
  - Vigilar exceso de hierro en la dieta.
  - Puede añadirse un suplemento de Vit.C 100 mgrs/día vo, aunque no está probada su eficacia.
- **Trasplante de médula ósea.**
- **Hidroxiurea:** en adultos. Aumenta HbF.



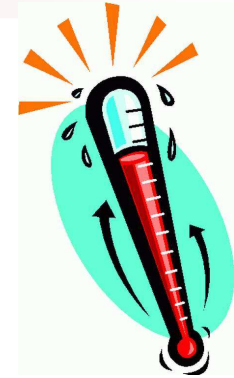
# TRATAMIENTO DE BASE

## ■ Inmunizaciones:



- Vacuna antineumocócica:
  - Si el niño no estaba vacunado previamente con Pneumo23®, administrar Prevenar® en nº de dosis según la edad y después vacunar con Pneumo23®.
  - Si el niño estaba ya vacunado con Pneumo23®, administrar 2 dosis de Prevenar® separadas al menos 2 meses si es <5 años, y 1 dosis si es >5 años.
- Vacuna antimeningocócica C conjugada (Meningitec®):
  - < 2 años: lo recomendado en los calendarios vacunales.
  - > 2 años: 1 dosis.
- Vacuna antihemofilus influenza B (< 5 años).
- Vacuna antihepatitis B y antihepatitis A.
- Vacuna de la gripe.
- Resto de vacunaciones: según calendario de cada comunidad.

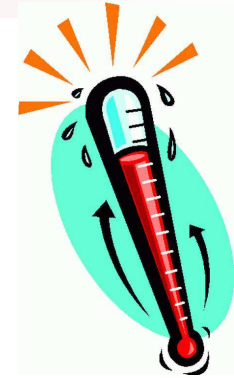
# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Fiebre

- Principales causas: infección, crisis vaso-oclusiva.
- Anamnesis: síntomas acompañantes (dolor óseo o abdominal, síntomas respiratorios, etc), riesgo de malaria, transfusiones previas, vacunas administradas, adherencia a la profilaxis con penicilina ...
- Exploración física: ictericia conjuntival, coloración de mucosas, palmoplantar y lecho ungueal, hepato-esplenomegalia, puntos dolorosos, dificultad respiratoria, exploración neurológica, ...

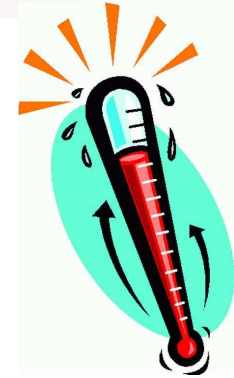
# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Fiebre

- Analítica completa:
  - Hemograma, bioquímica, coagulación (si sospecha sepsis).
  - Hemocultivo.
  - Pruebas cruzadas, si palidez intensa.
  - Rx torax (si síntomas o fiebre sin foco).
  - PL si meningismo.
  - Gota gruesa (si precisa).

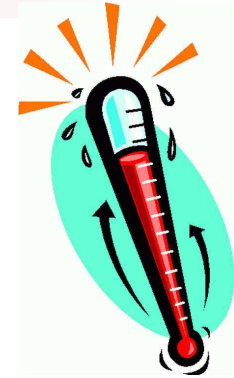
# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Fiebre

- Criterios de ingreso:
  - < 1 año.
  - Signos de toxicidad sistémica.
  - Complicaciones: dolor intenso, crisis aplásica, secuestro esplénico, STA, priapismo.
  - Fiebre  $>40^{\circ}\text{C}$ .
  - Leucocitos  $>30.000$  o  $< 5.000$ .
  - Esplenectomizado.
  - Falta de adherencia al tratamiento.
  - Antecedentes de sepsis.

# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Fiebre

- Está contraindicado el uso de G-CSF en estos pacientes.
- Si alta a domicilio:
  - Ceftriaxona IV/IM, 50-75 mg/kg/día, una dosis y posteriormente amoxicilina/clavulánico (80 mg/kg/día) VO.
  - Revisión en 24-48 horas; si cultivos negativos en 48-72 horas, buen estado general, buena adherencia al tratamiento profiláctico con penicilina y bien vacunado: suspender tratamiento antibiótico.
- Si ingreso:
  - Cefotaxima IV (150 mg/kg/día, en 3 dosis, durante 7 días).
  - Alternativas:
    - Si enfermedad grave: añadir vancomicina IV.
    - Si meningitis: cefotaxima IV (200 mg/kg/día) + vancomicina IV. 10-14 días.
    - Si alergia a  $\beta$ -lactámicos: clindamicina IV.
    - Si sobrecarga férrica: suspender la quelación y administrar cefotaxima.
    - Si síntomas abdominales: valoración por cirugía.

# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Dolor vasoclusivo

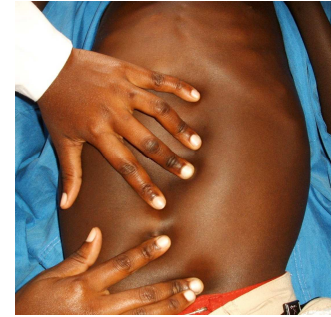
- Analítica completa. Valorar posibilidad de osteromielitis.
- Hidratación IV.
- Oxigenoterapia si precisa.
- Analgesia controlada por el paciente (AINEs, morfina).

## Dolor abdominal agudo

- Analítica, Rx/Ecografía.
- Igual SIN dosis altas de analgésicos.
- Dieta absoluta.
- Valoración por cirujanos.



# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Secuestro esplénico

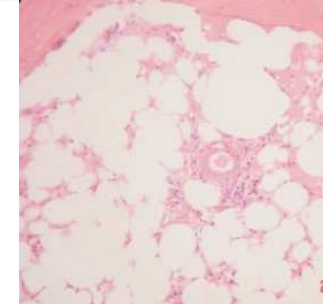
### ■ Criterios:

- Disminución de Hb o Htc al menos 20% del valor basal o 2 g/dl.
- Alargamiento esplénico.
- Evidencia de reticulocitosis compensadora y trombopenia.

### ■ Tratamiento:

- Transfundir hasta Hb de 9-10 g/dl.
- Exanguinotransfusión parcial si signos de distrés cardiorrespiratorio.
- Reevaluar cada 4 horas.
- Esplenectomía si más de 2 episodios o 1 grave.
- Descartar malaria en los que vienen de países endémicos.

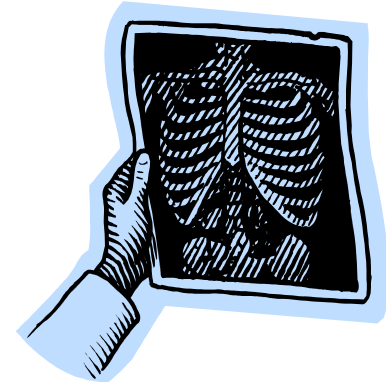
# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Crisis aplásica

- Realizar hemogramas con reticulocitos cada 12 horas.
- Extraer serología parvovirus B19 (es la causa más frecuente).
- Transfundir si es preciso según clínica.
- Suplementar con folato.
- Descartar secuestro esplénico.
- Evitar contacto con embarazadas.

# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



## Síndrome torácico agudo

- Monitorización cardiorrespiratoria.
- O<sub>2</sub>.
- Antibioterapia IV (cefotaxima + macrólido).
- Analgesia.
- Hidratación a basales. Evitar balance positivo.
- Valorar necesidad de transfusión.
- Salbutamol inhalado.
- Fisioterapia respiratoria.

# TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES

## ACV

- Estudio de imagen.
- Valorar UCI.



## Priapismo

- Hidratación.
- IC a Urología.



# SEGUIMIENTO



## En cada revisión:

- Anamnesis minuciosa (dolor, ictericia, coluria, priapismo, nicturia, poliuria) y revisar si cumple el tratamiento prescrito y si está al día en vacunas.
- Exploración, incluyendo gráfica de Peso y Talla y estadio de Tanner.
- Análisis de sangre y orina. Valoración cardiológica y/o eco abdomen si síntomas.

## Anualmente:

- En la anamnesis incluir el rendimiento escolar.
- Aclaramiento de creatinina.
- Monitorización de Sat. de O<sub>2</sub>.
- Ferritina, microalbuminuria.



# SEGUIMIENTO

## **Cada 2 años:**

- Cuantificación de HbF y S hasta los 6 años.
- Si ha recibido transfusiones: serología HIV, hepatitis B y C.
- Valoración cardiológica.
- Eco abdominal.
- Revisión odontológica.
- Espirometría si ha presentado algún episodio de STA.
- Valoración neuropsicológica por especialista.
- RMN craneal en los menores de 10 años.
- Audiometría a partir de los 4 años.
- Revisión oftalmológica a partir de los 8 años.
- Eco-Doppler transcraneal entre los 2 y 10 años de edad.



# PRONÓSTICO

## Mal pronóstico:

- Dactilitis en 1º año de vida.
- Leucocitosis, en fase basal.
- Hb < 7 g/dl, en fase basal.

## Esperanza de vida:

Hace 30 años: 14,3 años.

45 años (SS) – 65 años (SC).

1ª causa de muerte: infecciones.

Mejoría por prevención de sepsis neumocócica.