

ANEMIA FALCIFORME. ¿QUÉ PODEMOS ENCONTRAR Y POR QUÉ?

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Noelia Padrón Rodríguez, Ruth Domene Moros, Patricia Menal Muñoz, Jose Andrés Guirola Ortiz, Yasna Villegas Mora, Marta Martínez Montalbán

Objetivos Docentes

Conocer la anemia falciforme (AF), sus principales complicaciones y los hallazgos radiológicos propios de las mismas.

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN

La AF o drepanocitosis es una hemoglobinopatía estructural genética en la que tiene lugar una sustitución de aminoácidos en la cadena β de la hemoglobina formándose una hemoglobina funcionalmente defectuosa denominada hemoglobina S.

En situaciones de hipoxia o deshidratación la hemoglobina S precipita en el interior del hematíe que entonces adopta una forma de hoz (falciforme). Estos hematíes no deformables colapsan la microcirculación sanguínea ocasionando las denominadas crisis vasooclusivas que producen isquemia de múltiples órganos y en situaciones prolongadas, infartos. Esta es la fisiopatología común de las numerosas complicaciones propias de esta enfermedad que pueden ser agudas o crónicas y que afectan a varios órganos.

COMPLICACIONES AGUDAS

1. Dolor y crisis vasooclusivas.

Son las complicaciones agudas más frecuentes en los pacientes con AF, siendo la primera causa de hospitalización tanto en adultos como en niños¹. Se desencadenan ante la aparición de factores precipitantes como la hipoxia, la deshidratación, los estados de acidosis y las infecciones que provocan la falciformación de los hematíes y la oclusión de los vasos¹. El dolor es consecuencia del daño tisular que provoca la vasooclusión que pone en marcha las señales nociceptivas y afecta sobre todo a las extremidades, la espalda y el tórax y en la infancia también produce dactilitis¹. La crisis de dolor no

complicada puede durar hasta diez días.

Durante estos episodios pueden ser necesarias pruebas de imagen como la radiografía simple de tórax, cuando se presentan con fiebre o dolor torácico, o la ecografía abdominal cuando el dolor es referido sobre el abdomen o la zona lumbar para descartar otras posibles causas.

La *dactilitis* o “*síndrome de mano-pie*” es un fenómeno limitado que ocurre en los huesos tubulares de mano y pies de niños por vasooclusión aguda. Se presenta como dolor agudo en metacarpo, metatarso o falanges con una tumefacción edematosa, acompañado de calor cutáneo. Los signos radiológicos aparecen una semana más tarde y revelan reacción del periostio y una apariencia apolillada del hueso afecto².

2. Dolor abdominal. Síndrome del cuadrante abdominal superior y secuestro esplénico.

El *dolor abdominal* es un componente frecuente de las crisis vasooclusivas, este dolor se ha relacionado con la existencia de infartos mesentéricos y de las vísceras abdominales por oclusión microvascular.

El *síndrome del cuadrante abdominal superior* se define como la existencia de dolor abdominal localizado en el hipocondrio derecho y que puede presentarse con ictericia, náuseas y vómitos, febrícula y también hepatomegalia dolorosa. Cuando el paciente presenta esta sintomatología el diagnóstico diferencial incluye: crisis aguda hepática secundaria a vasooclusión aguda (predominan la elevación de transaminasas y el dolor), secuestro hepático (predomina la hepatomegalia brusca y disminución del hematocrito), colestasis intrahepática que constituye el cuadro de mayor gravedad (presentan hiperbilirrubinemia elevada e ictericia).

También presentan con frecuencia *litiasis y barro biliar* como consecuencia de la hemólisis crónica y que puede derivar en obstrucción de la vía biliar, colecistitis y pancreatitis aguda. (*Figura 1*).

El *secuestro esplénico* es la causa más urgente de dolor abdominal agudo³. Consiste en la captura intraesplénica de hematíes que determina una anemia brusca de al menos 2 g/dL de hemoglobina y que puede llegar a provocar un shock hipovolémico⁴. Clínicamente se manifiesta como dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos, debilidad, taquicardia y aumento del tamaño del bazo. El *bazo* cambia de tamaño a lo largo de la infancia en los niños con AF. Al inicio puede estar aumentado de tamaño pero puede hacerse no funcional en los primeros años. Más del 90% de los niños tendrán una pérdida completa de la función esplénica en la primera infancia, y los que no la presentan tienen un mayor riesgo de sufrir un secuestro esplénico⁵.

En el diagnóstico de los episodios abdominales agudos es necesario la realización de radiografía simple de tórax cuando hay síntomas respiratorios, de ecografía abdominal para la valoración del bazo, del parénquima hepático, la vesícula biliar y la vía biliar y en algunos casos la realización de la Tomografía computarizada (TC) abdominal para el diagnóstico de posibles infartos cuando se sospechen, siempre utilizando medidas profilácticas para evitar la nefrotoxicidad por los contrastes yodados, fundamentalmente expansión de volumen.

3. Fiebre, infección, osteomielitis.

La *fiebre* es un síntoma que acompaña a varias de las complicaciones de la AF, estando presente cuando existe infección pero también en las crisis vasooclusivas y en el síndrome torácico agudo (STA).

Los pacientes con AF presentan una mayor incidencia de osteomielitis por la existencia de infartos óseos secundarios a la oclusión microvascular. Los gérmenes que con mayor frecuencia la producen son *Salmonella enteritidis* seguida de *Staphylococcus aureus*⁶.

4. Accidente vascular cerebral agudo (AVCA).

La complicación neurológica más grave y la más incapacitante es el infarto cerebral agudo, siendo la base fundamental de su patogenia la oclusión de los grandes vasos en el polígono de Willis. La edad media de aparición está entre los siete y ocho años y la forma clásica de aparición suele ser la hemiparesia⁷. La TC sin contraste será la primera prueba a realizar que puede ser negativa en las primeras tres horas. La resonancia magnética (RM) o la angio-RM proporcionan mejor detalle de las áreas isquémicas. El estudio con PET presenta gran sensibilidad ya que demuestra alteraciones en el metabolismo neuronal.

El infarto cerebral silente es la patología neurológica más frecuente en niños con AF y se define como la presencia de hallazgos en la RM cerebral en ausencia de síntomas y con exploración neurológica normal⁸.

La realización de ultrasonografía transcraneal mediante Doppler permite identificar a un grupo de pacientes con mayor probabilidad de sufrir un AVCA y tratarlos de forma preventiva⁹.

5. Síndrome torácico agudo.

El STA es la causa aguda más frecuente de muerte y la segunda causa de ingreso hospitalario. Se define como la presencia de infiltrados pulmonares de nueva aparición en la radiografía simple de tórax consistentes en consolidación alveolar sin atelectasia y que afecta al menos a un segmento del pulmón¹⁰. Estos infiltrados son similares a los de una neumonía pero con un curso diferente que implica aparición de nuevos infiltrados en el mismo proceso y la afectación de varios lóbulos. La afectación aislada de los lóbulos superiores o medios, es más frecuente en los niños, mientras que la afectación de más de un lóbulo o de los inferiores y el derrame pleural de los adultos. (*Figuras 2 y 3*).

El STA incluye un conjunto de complicaciones pulmonares: las infecciones víricas y bacterianas, la vasooclusión de las arteriolas pulmonares, los infartos costales, el tromboembolismo pulmonar y el embolismo graso pulmonar, presentando generalmente una etiología multifactorial. Los síntomas son fiebre, tos y disnea¹¹.

Puede tener un curso leve o terminar en un cuadro de distrés respiratorio que precise de ventilación mecánica. La resolución de los infiltrados se produce a los 10-12 días del inicio de los síntomas.

Otras complicaciones agudas propias de estos pacientes, algunas de ellas propiamente hematológicas son: anemia transitoria, crisis aplásicas, crisis hiperhemolíticas o el priapismo.

COMPLICACIONES CRÓNICAS

Las crisis de dolor suelen ser repetidas de manera que se va produciendo la insuficiencia progresiva de los órganos afectados como los pulmones, los riñones, el hígado y el sistema nervioso central.

1. Patología cardiovascular.

La patología cardiovascular tiene que ver con la anemia que conlleva un aumento del gasto cardiaco y con la cardiopatía isquémica. Las pruebas de imagen tienen un papel muy importante en estos pacientes. Desde la radiología simple de tórax en la que podemos ver cardiomegalia o dilatación de las arterias pulmonares y grandes vasos, a la ecocardiografía o la TC y la RM. La TC multicorte nos permite de forma no invasiva descartar la presencia de enfermedad arterial cardiaca. Esta técnica es especialmente útil en pacientes con baja probabilidad pretest de enfermedad coronaria, como son estos pacientes en los que no suele haber enfermedad arterioesclerótica¹². El valor predictivo negativo de esta prueba es muy elevado, lo que nos permite excluir la enfermedad coronaria si el resultado es negativo. También nos permite detectar anomalías coronarias congénitas.

La miocardiopatía por sobrecarga de hierro es una causa importante de mortalidad en los pacientes con hemoglobinopatías. La RM es una prueba muy útil para detectar la sobrecarga miocárdica de hierro,

incluso en las fases tempranas¹². También es útil para la valoración de la respuesta al tratamiento con quelantes del hierro.

2. Patología renal.

Los fenómenos vasooclusivos son el principal mecanismo etiopatogénico de la afectación tubulointersticial por la especial vulnerabilidad de la médula renal a la falciformación¹³. Sus manifestaciones más frecuentes son la hematuria macroscópica asintomática, las alteraciones funcionales tubulares y la necrosis papilar renal (NPR).¹⁴ De forma indirecta también están implicados en el desarrollo de la glomerulopatía que conduce a la insuficiencia renal crónica y en el carcinoma medular renal¹⁵.

La ecografía renal es la técnica de elección para el despistaje de la necrosis papilar renal y los infartos renales y también para el diagnóstico diferencial con la litiasis o el carcinoma medular renal. El hallazgo más precoz de la NPR es la edematización de las pirámides medulares. Posteriormente puede aparecer cavitación papilar que se presenta como colecciones quísticas dentro de las pirámides medulares y la calcificación de las pirámides con un patrón típico en “sombra en guirnalda” que rodea la pelvis renal. Cuando se desprende la papila el cáliz afectado se deforma. La papila desprendida puede apreciarse como una estructura ecogénica sin sombra en el sistema colector. La urografía intravenosa debe evitarse debido al elevado riesgo de nefrotoxicidad en estos pacientes por los contrastes yodados. En ella se puede ver deformidad calicial del tipo abombamiento, no acompañada de cicatrización cortical como la observada en la pielonefritis crónica. En casos dudosos puede recurrirse a la TC que es más sensible que la ecografía para detectar precozmente NPR así como el carcinoma medular renal, siempre utilizando medidas profilácticas para la nefrotoxicidad por los contrastes yodados.

3. Patología ósea y articular

Pueden presentar *deformidades óseas* secundarias a la hemólisis crónica que provoca una hiperplasia eritroide con osteopenia y proliferación medular celular en los espacios medulares. Podemos ver afectación de la bóveda craneal con una imagen de cráneo en cepillo, un aumento de la distancia entre la tabla interna y externa del hueso frontal, con una imagen en cráneo laminar, en capas de cebolla¹⁶. En las vértebras pueden tener lugar fracturas por compresión que conducen a una pérdida de altura y deformidad cifótica. En los huesos largos podemos ver ensanchamiento medular, adelgazamiento cortical y radiotransparencia ósea. La osteopenia predispone a las fracturas patológicas. Las alteraciones del crecimiento pueden determinar el acortamiento de algunos huesos largos (húmero, tibia y fémur) localizados generalmente en la unión diafiso-metafisaria del segmento distal.

Los *infartos óseos* son frecuentes, teniendo lugar en el 30% de las crisis vasooclusivas. La zona infartada comprende trabéculas óseas y médula hematopoyética. (*Figura 4*). El infarto puede ocurrir en cualquier hueso pero es más frecuente en columna vertebral, pelvis, costillas y huesos largos. Los infartos vertebrales pueden causar colapso de las placas terminales. Se presentan clínicamente como dolor agudo localizado fiebre e inflamación local.¹³

La *necrosis avascular (NAV)* es un problema importante que afecta generalmente a la cabeza del fémur o el húmero. A la edad de 35 años el 50% de los pacientes tienen NAV⁵. Parece ser el resultado de un aumento de la presión intramedular que dificulta el flujo sanguíneo, además de la trombosis de los vasos. En los pacientes con AF se ve afectada la epífisis de los huesos largos en toda su longitud de forma uniforme a diferencia de otros pacientes en los que están más afectadas las áreas de mayor sobrecarga¹⁰. La radiografía simple puede ser normal o presentar un aumento de densidad, esclerosis, irregularidad de la cabeza femoral, colapso o cambios degenerativos. (*Figura 5*). La gammagrafía ósea y sobre todo la RM nos permiten realizar el diagnóstico de manera más precoz cuando todavía no hay cambios en la radiología simple¹¹. En ellos podemos ver que los infartos iniciales tienen lugar en la región subcondral,

donde la circulación es mínima¹⁰.

4. Patología pulmonar.

El aumento de la supervivencia de estos pacientes ha conducido a un incremento sustancial de la hipertensión pulmonar como complicación a medio o largo plazo.

5. Manifestaciones hepatobiliares.

La hiperbilirrubinemia benigna es un proceso de evolución benigna con poca repercusión clínica y con un aumento marcado de los niveles de bilirrubina.

La hemólisis crónica con aumento de la producción de bilirrubina, aumenta la incidencia de cálculos biliares por lo que estos pacientes presentan una incidencia mayor de colelitiasis, barro biliar secundariamente colecistitis y pancreatitis.

6. Sobrecarga de hierro.

La sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones repetidas afecta a la morbimortalidad siendo la quelación con fármacos el tratamiento de estos pacientes. En los pacientes hipertransfundidos el aumento del depósito férrico ocurre dentro de las células reticuloendoteliales del hígado a diferencia de la observada en la hemocromatosis hereditaria, que tiene lugar fundamentalmente en hepatocitos.

La RM nos permite la cuantificación de hierro hepático y cardíaco en la misma exploración para valorar el tratamiento de estos pacientes.

Otras complicaciones crónicas propias de estos pacientes, algunas de ellas propiamente hematológicas son: anemización crónica, anemia de trastorno crónico, patologías oculares o las úlceras crónicas en miembros inferiores.

Imágenes en esta sección:

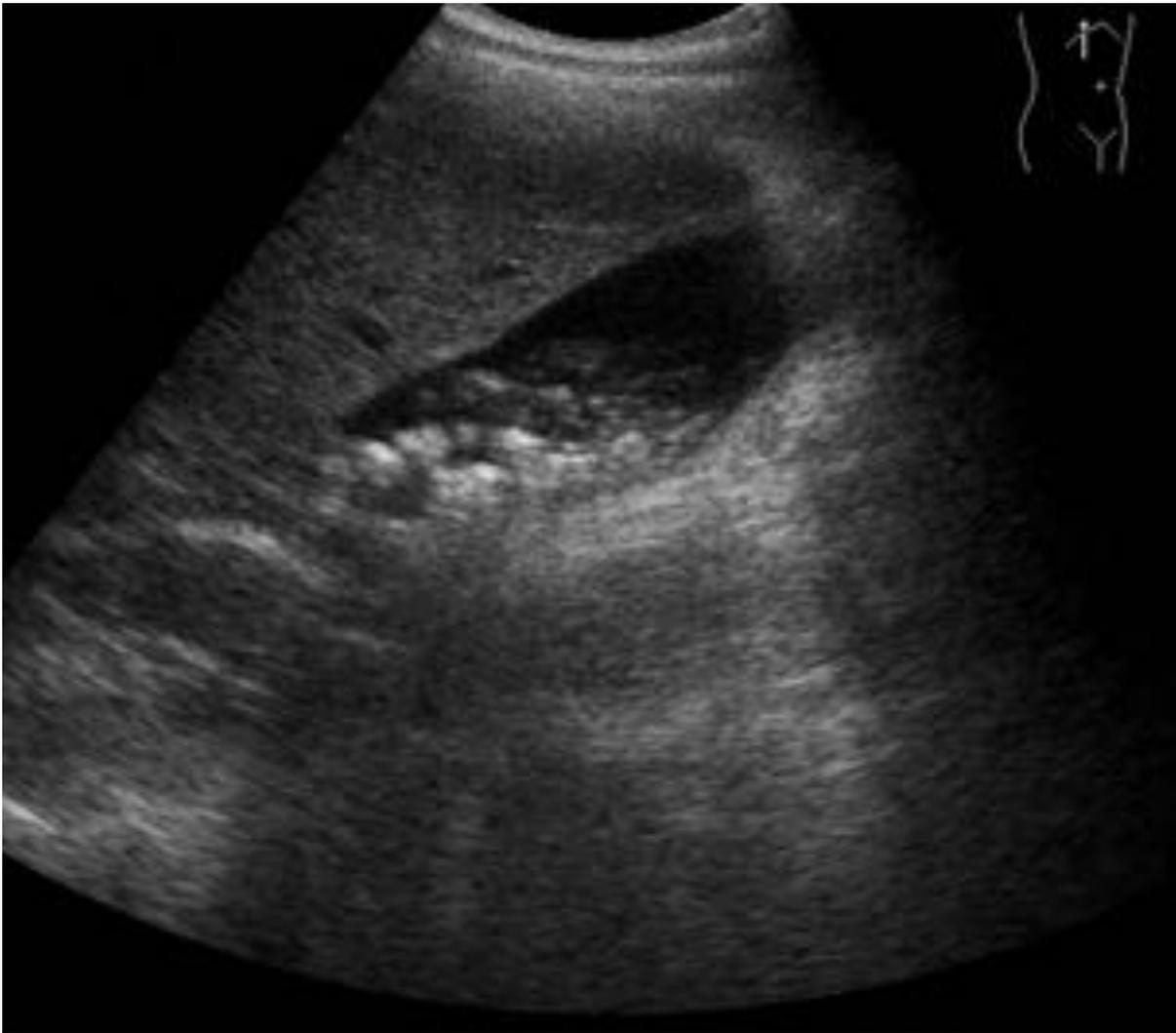


Fig. 1: Ecografía de abdomen de una paciente con AF en la que podemos ver presencia de múltiples litiasis y barro biliar en vesícula biliar.



Fig. 2: Radiografía simple de tórax en decúbito de paciente mujer de 23 años con AF que presenta cuadro clínico de síndrome torácico agudo. Podemos ver infiltrados alveolares basales bilaterales, derrame pleural bilateral y cardiomegalia.

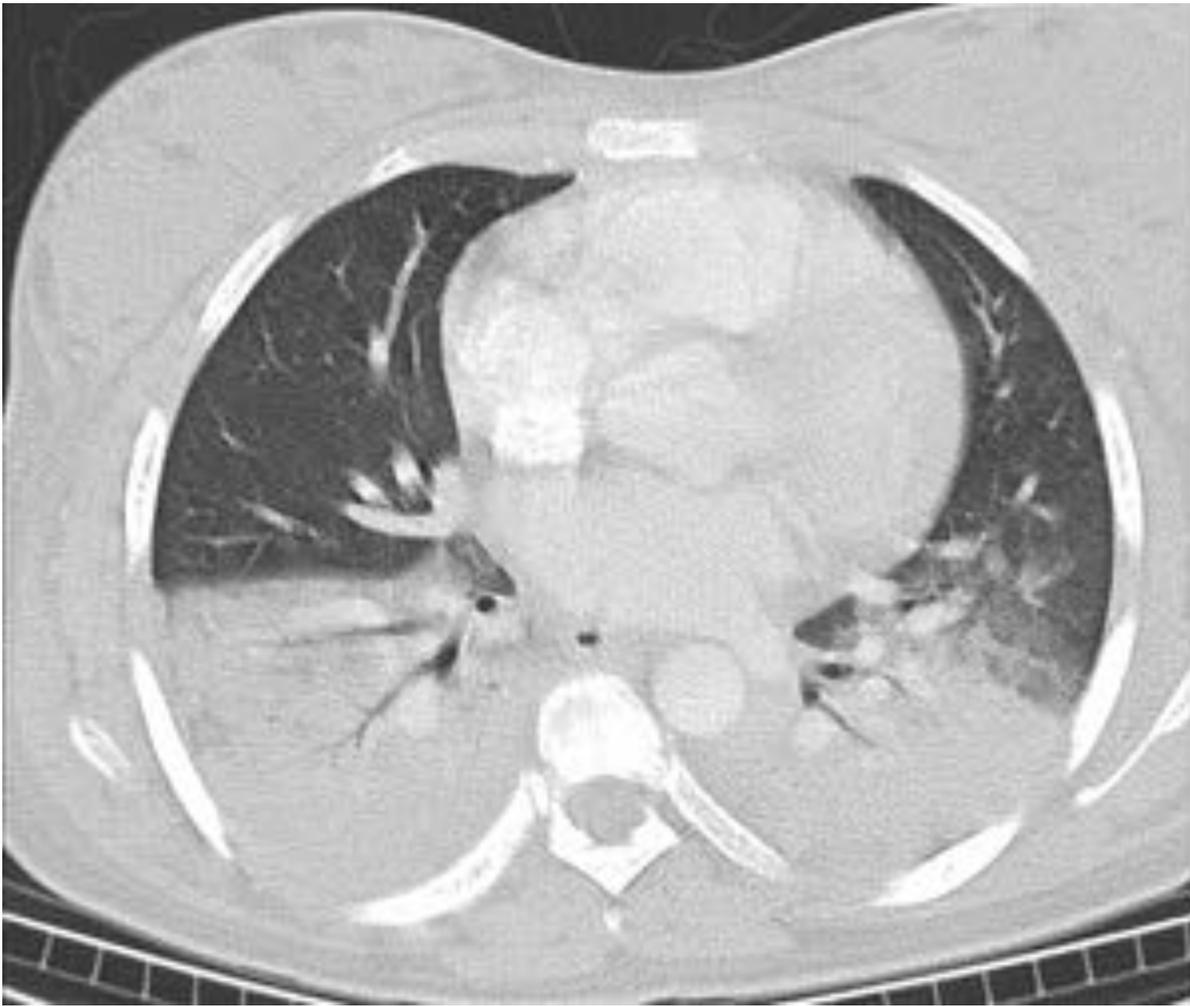


Fig. 3: Corte axial de TC de tórax con ventana de pulmón de la paciente de la figura 2 en la que se confirma la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales, derrame pleural bilateral y cardiomegalia.



Fig. 4: Radiografía simple anteroposterior del antebrazo izquierdo de una niña de 4 años con AF que presenta múltiples infartos óseos y fractura patológica.



Fig. 5: Signos de necrosis avascular de cadera izquierda en niña de 12 años con AF. Se aprecia esclerosis y colapso del hueso subcondral de la cabeza del fémur izquierdo.

Conclusiones

La anemia falciforme es una enfermedad que cada vez está más presente en nuestro medio. Es una patología crónica que genera numerosas visitas médicas, sobre todo al servicio de urgencias. El conocimiento de su fisiopatología y de sus manifestaciones por parte de todos los profesionales que participan en los procesos de diagnóstico y tratamiento permite mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía / Referencias

1. Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 97-105.
2. Huo MH, Friedlaender GE, Marsh JS. Orthopaedic manifestations of sickle-cell disease. *Yale J Biol Med*. 1990 May-Jun; 63(3):195-207.
3. Lughetti L, Bigi E, Venturelli D. Novel Insights in the management of sickle cell disease in childhood. *World J Clin Pediatr*. 2016 Feb 8; 5(1): 25–34.
4. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child*. 2015; 100:48-53.
5. Samir K. Ballas, Muge R. Kesen, Morton F. Goldberg, et al. Beyond the Definitions of the Phenotypic Complications of Sickle Cell Disease: An Update on Management. *ScientificWorldJournal*. 2012: 949535.
6. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br Haematol* 2005 May; 129(4):482-90.
7. Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2013 Jun; 6(3):301-16.
8. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause or neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood*. 2012 May 17; 119(20): 4587–4596.
9. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011; 117(4):1130–1140.
10. Andrew C. Miller, Mark T. Gladwin. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 June 1; 185(11): 1154–1165.
11. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 1; 164(11); 2016-9.
12. Chacko P, Kraut EH, Zweier J, Hitchcock C, Raman SV. Myocardial infarction in sickle cell disease: use of translational imaging to diagnose an under-recognized problem. *Cardiovasc Transl Res*. 2013 Oct; 6(5):752-61.
13. Gebreselassie S, Simmons MN, Montague DK. Genitourinary manifestations in sickle cell disease. *Cleve Clin J Med*. 2015 Oct; 82(10):679-83.
14. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol* 2000;63:205-11
15. Ricard MP, López K. Afectación renal. En: Ricard MP, Villegas A. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. Grupo Acción Médica. 2009. 127-45.
16. López M, Plasencia M. Afectación ósea y articular. Necrosis avascular ósea. Úlceras en piernas. En: Ricard MP, Villegas A. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. Grupo Acción Médica. 2009. 147-53.
17. Carro B, Sainz JM, Villavieja JL, Gimeno MJ. Infarto óseo como primera manifestación de anemia de células falciformes. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(5):457-68.