

## Rasgo Sicklémico\*

Por la Dra.: EVA SVARCH\*\*

Svarch, E. *Rasgo Sicklémico*. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

Se analiza el riesgo del portador de sicklemlia cuando está sometido a diversas condiciones ambientales que pueden inducir el fenómeno de falciformación en ellos, así como su posible profilaxis y tratamiento.

El rasgo sicklémico es una condición determinada genéticamente, asintomática y benigna, salvo en circunstancias excepcionales, cuyo diagnóstico se realiza mediante la prueba de falciformación de los eritrocitos y la electroforesis de hemoglobina (Hb). En cuanto a esta última, el diagnóstico no debe basarse solamente en la presencia de dos bandas en las posiciones de las Hbs A y S, sino también en las concentraciones relativas de ambas para evitar la confusión con los pocos casos asintomáticos de S/ $\beta$  talasemia, en la cual ambas bandas están presentes; la concentración de Hb A en la S/ $\beta$  talasemia, raramente excede el 30%, mientras en el AS habitualmente es mayor de un 50%<sup>31</sup>. También debe realizarse la prueba de solubilidad<sup>32</sup> para descartar las hemoglobinas que ocupan igual posición que la Hb S como la D, G Filadelfia y otras.

Los exámenes hematológicos en el rasgo sicklémico son normales, la cifra de hemoglobina es normal, así como el ta-

maño y forma de los glóbulos rojos; no existe reticulocitosis y la sobrevivencia del eritrocito determinada por distintos métodos, es normal. Son normales cuantitativa y cualitativamente los procesos anabólicos y catabólicos relacionados con el hem, no existen alteraciones del número o proporción de los leucocitos, plaquetas y células de la médula ósea. La resistencia osmótica de los glóbulos rojos en general, es intermedia entre el SS y el AA. El examen físico es normal<sup>3</sup>.

La frecuencia del rasgo sicklémico en Africa, oscila entre el 20 y el 45%, según las diferentes regiones. En Estados Unidos se presenta en uno de cada 10 ó 12 negros. En nuestro país es de un 3,1% en la población general<sup>30</sup>.

Muchos estudios se han hecho para determinar la incidencia del rasgo en diferentes edades, ya que una disminución de la incidencia en relación con el aumento de la edad, podría indicar un aumento de la mortalidad en el portador de Hb S. Uno de estos trabajos, realizado en una población hospitalaria seleccionada, no mostró disminución de la incidencia con el aumento de la edad<sup>33</sup>; sin embargo, *Mc Cormick*, estudiando 2 011 autopsias, de las cuales 1 248 correspondían a individuos de la

\* Trabajo presentado en la I Jornada Científica de la Facultad de Ciencias Médicas, Habana, del 22 al 25 de febrero de 1973.

\*\* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Altahabana, Habana 3.

raza negra, de más de un mes de edad y 120 a portadores de Hb S, encontró que en el 12,5% de los casos, el rasgo fue el factor fundamental o contribuyó en forma importante a la muerte. Llama la atención que el promedio de edad en ambos grupos no era significativamente diferente: 47,5 años en los portadores y 47,4 en los controles<sup>16</sup>. Algunos autores consideran que los resultados de estos estudios no son concluyentes<sup>23</sup>, por lo que no se puede asegurar hasta el momento, que exista mortalidad selectiva atribuible al rasgo. Sin embargo, este problema, muy debatido en la actualidad, es de gran importancia dada la alta incidencia del rasgo en algunos países, por lo que es necesario, para llegar a conclusiones estadísticamente significativas, el seguimiento de un gran número de individuos durante muchos años.

Un hecho innegable es que entre el sujeto normal AA y el homocigótico SS, la diferencia, en lo que respecta a la presencia de Hb S es cualitativa, mientras que entre el AS y SS es cuantitativa; puede plantearse entonces que las mismas causas condicionantes de las crisis en el SS son capaces de producir falciformación en el AS si se llevan a extremos no fisiológicos.

El fenómeno de la falciformación depende de una variedad de factores intra y extracorpóreos que incluyen el tipo y cantidad de Hb no S presente en los hematíes<sup>2</sup>, el nivel de enzimas intraeritrocitarias<sup>3</sup>, la tensión de oxígeno, pH y osmolaridad de la sangre<sup>21</sup>, la temperatura<sup>19</sup> y el traumatismo<sup>8</sup>. Muchos hechos clínicos y patológicos se han reportado en relación con una variación de estos factores, fundamentalmente con la disminución de la tensión de oxígeno. Estos hechos clínicos incluyen infarto esplénico<sup>22,6</sup>, alteraciones renales<sup>24,7</sup>, anemia hemolítica<sup>14,25</sup>, muerte súbita<sup>10</sup>.

La hipoxia es uno de los factores reconocidos como condicionantes de la falciformación. Se sabe que ésta ocurre "in vitro" en la mayoría de los glóbulos rojos del SS con CHCM de 30%, cuando la presión parcial de oxígeno ( $p_{O_2}$ ) alcanza de 25-15 mm Hg, pudiendo demorar hasta 2 minutos. El factor tiempo es primordial, ya que la unión longitudinal de las moléculas de Hb tiene lugar inmediatamente cuando disminuye la  $p_{O_2}$ , causando un aumento de la viscosidad intracelular y consecuentemente, una disminución de la flexibilidad de la célula. Mayor tiempo transcurre para que se produzca la interacción entre los grupos de microtúbulos de Hb con el estroma.

La  $p_{O_2}$  en la sangre arterial a 1 660 m de altura, es de 70 mm Hg y a 3 300, de 55 mm Hg. A tales alturas no hay duda de que existe peligro para el SS. Los AS tienen de 33-43% de Hb S y requieren  $p_{O_2}$  de 15-20 mm Hg para que ocurra la falciformación<sup>12</sup>. Se plantea que existen dos tipos de AS: uno con Hb S entre 31 y 36% y otro con 40-42%, siendo estos últimos los de mayor riesgo. También existen individuos con menos del 33% de Hb S, pero en éstos debe investigarse una patología asociada.

Talasanemia, déficit de hierro o anemia megaloblástica. Las observaciones hechas por Harris, "in vitro", sugieren que a 40% de saturación de oxígeno de la Hb, que corresponde a una  $p_{O_2}$  de 22 a 24 mm Hg a pH fisiológico y niveles normales de 2-3 difosfoglicerato (DPG) intraeritrocitario, la viscosidad de la sangre del AS comienza a aumentar y aproximadamente 15% de los hematíes se transforman en drepanocitos, por lo tanto, bajo condiciones de saturación de oxígeno, "in vivo", la falciformación sólo puede ocurrir si estas células son secuestradas, o su tiempo de cir-

culación está muy prolongado retardando su retorno a sitios con alta  $pO_2$ .

Las condiciones de pH y osmolaridad locales, también influyen. Así es posible que a 3 300 m de altura, donde la  $pO_2$  es de 50 mm Hg y la saturación de oxígeno de la sangre arterial, de 80%, pueda producirse falciformación en zonas secuestradas de la circulación, explicando los infartos esplénicos y en otros órganos reportados en individuos que realizaron vuelos a 2 800-3 300 m de altura en aviones no presurizados<sup>7</sup>.

Cierto es que algunas de estas complicaciones no están bien documentadas, ya que el diagnóstico de rasgo sicklémico no fue hecho con certeza, pudiendo tratarse de individuos portadores de hemoglobinopatía SC o S/ $\beta$  talasemia<sup>25</sup>. Clínicamente se han citado una serie de condiciones en las cuales puede producirse la falciformación en el sujeto AS. Ellas son:

#### *Enfermedades cardiopulmonares*

*Smith* y *Conley* reportan un caso de tetralogía de Fallot que presentaba una anemia hemolítica compatible con una hemoglobinopatía SS. Sin embargo, el aumento en la saturación arterial de oxígeno que se produjo después de la anastomosis subclaviopulmonar, tipo Blalock, hizo desaparecer la anemia, demostrándose que el paciente era un AS.<sup>75</sup>

*Icvin* describe un enfermo con insuficiencia cardíaca por arteriosclerosis coronaria y rasgo sicklémico, que durante un episodio de descompensación presentó evidencias clínicas de hemólisis, y en el cual se demostró secuestación esplénica de glóbulos rojos marcados.<sup>14</sup>

También fue demostrada la rápida destrucción de eritrocitos del fenotipo AS cuando se transfundieron a pacientes cianóticos AA.<sup>13</sup>

*Thompson* reporta el desarrollo de infarto esplénico en un caso portador de tuberculosis cavitada bilateral.<sup>29</sup>

#### *D. presión respiratoria*

Se han descrito accidentes durante o después de la anestesia general en el transcurso de la cual el  $pO_2$  de la sangre arterial puede disminuir considerablemente, entre 39 y 82 mm Hg, lo que equivale a lo que puede ocurrir en una altura de 5 600 m, más o menos.<sup>20</sup> La causa de este hecho no se conoce bien, atribuyéndolo algunos autores a la premedicación con atropina.<sup>3</sup> Otros procedimientos utilizados durante el acto quirúrgico, como el enfriamiento y los torniquetes, pueden producir falciformación por estasis. Los accidentes durante la anestesia parecen ser especialmente frecuentes en cirugía cardiovascular.

Clínicamente fue reportado un caso de trombosis del seno longitudinal superior, después de anestesia general<sup>31</sup> y varios casos muertos, durante corto tiempo después de ella, por trombosis cerebral.<sup>14</sup>

#### *Hipoxia ambiental*

Los accidentes son reportados fundamentalmente en vuelos a 3 300 m de altura o más, en aviones no presurizados, en los cuales puede ser que influyan desfavorablemente la prolongada inmovilidad y la compresión abdominal producida por el cinturón de seguridad.<sup>6</sup> *Thompson* describe cinco casos de infarto esplénico, uno de los cuales presentó derrame pleural, cavitación del lóbulo inferior del pulmón izquierdo con hemoptisis y absceso subfrénico.<sup>29</sup>

También se consideran potencialmente peligrosos, el buceo y los ejercicios físicos violentos a más de 2 500 m de altura.

No hay reportado ningún caso de AS que haya presentado infarto esplénico, volando en avión presurizado, a pesar de que la presurización, ni aun en los aviones más modernos, es completa, equivaliendo la atmósfera en la cabina, a una altura de 1 525 a 2 135 m.<sup>21</sup>

#### *Hipoxia tisular localizada*

Se produce fundamentalmente en riñón, órgano en el cual las condiciones de la microcirculación son tales, que puede producirse obstrucción vascular por eritrocitos falciformes, aun con tensiones normales de oxígeno.

Esto es debido a que en la médula renal existen baja tensión de oxígeno, pH bajo e hipertonicidad, todos, factores condicionantes de la falciformación. Las consecuencias son: pérdida progresiva de la capacidad para concentrar la orina,<sup>25</sup> hematuria<sup>1</sup> y susceptibilidad a la infección, especialmente en la mujer embarazada.<sup>22</sup> También se cita el infarto renal.<sup>17</sup>

La dificultad para concentrar la orina es común para el SS, y al AS mejora con transfusiones de sangre en el niño, pero es irreversible en el adulto, lo que sugiere que cambios inicialmente funcionales evolucionen hacia alteraciones orgánicas. En un estudio realizado en cadáveres, inyectando una solución de sulfato de bario al 7,5% en la arteria renal, se visualizaron los vasos rectos. En los sicklémiicos, la cantidad visualizada estuvo reducida casi a cero, encontrándose algunos pocos vasos dilatados y extravasación del contraste. En los portadores, los vasos estaban disminuidos y rodeados, algunos, de capilares dilatados. Los vasos rectos acompañan normalmente a un 14% de las nefronas yuxtamedulares; esto explica la función glomerular normal, ya que sólo el 14% de las nefronas estaría involucrado en el

proceso, quedando el 86% restante, indemne.<sup>23</sup>

El aumento de la incidencia de hematuria en el rasgo sicklémico es incontestable, es clásico que se atribuya con mayor frecuencia al riñón izquierdo, quizás debido al más largo trayecto de la vena renal de ese lado, pero ello no ha sido encontrado por todos los autores.<sup>1</sup>

El mecanismo por el cual se produce más frecuentemente pielonefritis en la mujer embarazada AS, se desconoce.<sup>22</sup> La incidencia de otras infecciones no es diferente de las del grupo control.

#### *Infecciones*

Predisponen a la falciformación por la fiebre, acidosis y aumento del metabolismo que frecuentemente la acompañan.

Cuando se trata de infecciones pulmonares, el mecanismo puede ser combinado. También se citan otras alteraciones, no todas bien documentadas, como priapismo, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, infartos en intestino delgado e hipofisis, lesiones oculares y de sistema nervioso central. Se ha señalado que puede existir alguna relación entre alcoholismo y muerte súbita en sujetos AS.

De todo lo anteriormente expuesto se desprende que el rasgo sicklémico puede ser un problema adicional en situaciones clínicas que predisponen a los fenómenos trombóticos. Por otra parte, en el momento actual sólo puede asegurarse que existe relación directa entre enfermedad y rasgo en dos órganos: bazo y riñón.

#### *Profilaxis y tratamiento*

La profilaxis debe limitarse a evitar grados extremos de hipoxia. Evitar la

anestesia general, remplazándola por la local o regional; cuando esto no sea posible, es necesario prestar especial atención a la oxigenación del paciente durante y después del acto quirúrgico. En cirugía mayor, especialmente en los procedimientos de *by-pass* cardiopulmonar, es conveniente realizar varias exsanguineotransfusiones parciales para disminuir el porcentaje de Hb S.<sup>34</sup> Para cumplir con estos requisitos es, por supuesto, indispensable detectar el rasgo en todos aquellos pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. También se recomienda realizarlo en la sangre utilizada para exsanguineotransfusión y en la mujer embarazada.

En lo que respecta a los viajes en avión, la Asociación Médica Aeroespacial considera que el AS puede realizarlos sin peligro en aviones presurizados, mientras que los desaconseja en el SS y SC.<sup>6</sup>

El tratamiento del infarto espínico debe ser sintomático<sup>22,27</sup>, salvo que existan signos progresivos de irritación peritoneal, en cuyo caso debe practicarse la esplenectomía.<sup>22</sup> Se recomienda el uso de antibióticos por la alta frecuencia con que se infectan secundariamente.<sup>29</sup>

La hematuria es habitualmente auto-limitada, manteniéndose de uno a siete días, pero se han citado casos graves en los que ha sido necesario practicar la nefrectomía.<sup>35</sup> Esta debe evitarse en lo posible, porque en ocasiones se reproduce la hematuria a partir del otro riñón.

También se considera útil en casos graves, el ácido epsilon aminocaproico,

debiendo realizarse siempre un picrograma descendente, después del tratamiento por la posibilidad de obstrucción de la pelvis renal por un coágulo.<sup>2</sup>

#### DISCUSION

Entre los portadores de Hb S, existe también, como en el caso de los homocigóticos, un grupo de personas que no sufre nunca de síntoma alguno, y otro grupo en el que se describen algunos de los síntomas descritos en el trabajo. Este hecho puede relacionarse con algunos hallazgos de laboratorio, como es la velocidad de falciformación disminuida en algunos portadores de Hb S conocidas por una prueba de solubilidad positiva y una electroforesis de Hb típicamente AS. También se han descrito resultados contradictorios sobre la fragilidad globular en los portadores de Hb S. Algunos autores refieren que la curva se encuentra entre las descritas para individuos normales; y otros, reportar las elevadas dentro de las curvas normales; en Cuba, en un estudio realizado en niños menores de 10 años de edad, han sido encontradas curvas elevadas con niveles de hierro sérico normales.

El alto contenido de hemoglobina fetal, en los individuos portadores de Hb S, puede explicar la no aparición de alguno de los síntomas que se reportan en individuos con el rasgo.

En resumen podemos decir, que es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos y factores responsables de la aparición de síntomas y en ocasiones, de la muerte en las personas con el "rasgo sicklémico".

#### SUMMARY

Svareh, E. *Sickle-cell trait*, Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

An analysis is made on the risk of patients carrying sickle-cell anemia when they are under diverse environmental conditions which may induce the sickling phenomenon in them, as well as on the prophylaxis and treatment of this disease.

## RESUME

Svareh, E. *Trait sicklémiqne*. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

Le porteur de sicklémie lorsqu'il est soumis à diverses conditions du milieu, cour le risque d'induire le phénomène de falciformation dans lui. Il est possible une bonne prophylaxie et traitement.

## РЕЗЮМЕ

Сварч Э. Признак дрепаноцитоза. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

Проводится анализ степени риска у больных дрепаноцитозом, когда они находятся в различных окружающих условиях, которые могут привести к возникновению процесса образования серповидных клеток. Делаются комментарии с профилактики и лечения.

## BIBLIOGRAFIA

1. Allen, T. D. Sickle cell disease and hematuria: a report of 29 cases, *J. Urol.*, 91: 177, 1964.
2. Bilinsky, R. T., Kandel, G. J., and Robiner, S. F. Epsilon-aminocaproic acid therapy of hematuria due to heterozygous sickle cell diseases, *J. Urol.*, 102: 93, 1969.
3. Binder, R. and Jones, S. R. Prevalence and awareness of sickle cell hemoglobin in a military population, *Jama*, 2: 909, 1970.
4. Conroy, C. and Payne, J. P. Hypoxaemia associated with anesthesia and controlled respiration, *Lancet*, 1: 12, 1964.
5. Chvrache, S. and Conley, C. L. Rate of sickling of red cells during deoxygenation of blood from persons with various sickling disorders, *Blood*, 24: 25, 1964.
6. Green, R. L., Huntsman, R. G., and Sargeant, G. R. The sickle cell and altitude, *Brit. Med. J.*, 4: 593, 1971.
7. Harris, J. W. and Kellermeyer, R. W. The red cell, 173 pp. Revised edition Harvard University Press Cambridge, Massachusetts, 1970.
8. Jensen, W. N., Bromberg, P. A., and Bessis, M. C. Microincision of sickled erythrocytes by a laser beam *Science*, 155: 704, 1967.
9. Jensen, W. N., Rucknagel, D. L., and Teylow, W. J. In vivo study of the sickle cell phenomenon, *J. Lab. Clin. Med.*, 56: 254, 1960.
10. Jones, S. R., Binder, R. A., and Demoucho, E. M. (Jr.). Sudden death in sickle cell trait, *New Eng. J. Med.*, 282: 323, 1970.
11. Konotey-Ahulu, F. Y. D. Anaesthetic deaths and the sickle cell trait, *Lancet*, 1: 267, 1969.
12. Lange, R. D., Munich, I., and Moore, C. F. Effect of oxygen tension and of pH on the sickling and mechanical fragility of erythrocytes from patients with sickle cell anemia and the sickle cell trait, *J. Lab. Clin. Med.*, 37: 289, 1951.
13. Levin, W. C., Thurn, R. H., Ozer, F. I., and de Groot, H. Chronic hypoxia and heterozygous S hemoglobinopathies, *J. Lab. Clin. Med.*, 59: 792, 1962.
14. Levin, W. C. Asymptomatic sickle cell trait, *Blood*, 13: 904, 1958.
15. Mc Cormick, W. F., and Kuschgratn, M. Abnormal hemoglobins. V. Age of death of patients with sickle cell trait, *Am. J. Human Genet.*, 17: 101, 1965.
16. Mc Cormick, W. F. Abnormal hemoglobins II: The pathology of sickle cell trait, *The American J. Medical Sciences*, 241: 329, 1961.
17. Miller, W. A., Peck, D., and Loewman, R. M. Perirenal hematoma in association with renal infarction in sickle cell trait, *Radiology*, 92: 351, 1969.
18. Mostofi, F. L., Funder, Brnagge, C. F., and Diggs, L. W. Lesions in kidneys removed for unilateral hematuria in sickle cell disease, *Arch. Path.*, 63: 336, 1957.
19. Murayama, M. Molecular mechanism of red cell sickling, *Science*, 153: 115, 1966.
20. Nunn, J. F., and Payne, J. P. Hypoxaemia after general anaesthesia, *Lancet*, II, 631, 1962.
21. Perille, P., and Epstein, F. H. Sickling phenomenon produced by hypertonic solution: possible explanation for hypothermia of sickleemia, *J. Clin. Invest.*, 42: 570, 1963.
22. Rotter, R. Splenic infarction in sickleemia during airplane flight: Pathogenesis, he-

- moglobin analysis and clinical features of six cases. *Ann. Int. Med.*, 44: 257, 1956.
- 23.—*Racknagel, D. L.*, and *Neel, J. V.* The hemoglobinopathies. In *A. G. Steinberg* (ed.) *Medical Genetics*. Grune and Stratton, New York and London, 1961.
  - 24.—*Schenk, E. A.* Sickl<sup>c</sup> cell trait and superior longitudinal sinus thrombosis. *Ann. Int. Med.*, 60: 465, 1964.
  - 25.—*Smith, E. W.* and *Conley, C. L.* Clinical manifestations of sickle cell disease. *Nat. Acad. Sci. Nat. Res. Council Publication*, 554: 276, 1958.
  - 26.—*Smith, Y.* Chromatographic and electrophoretic techniques. *V. H. Zone electrophoresis*. 55 pp., 2ed. William Heinemann Medical Books, Ltd., London, 1968.
  - 27.—*Stock, A. E.* Splenic infarction associated with high altitude flying and sickle cell trait. *Ann. Int. Med.*, 44: 551, 1956.
  - 28.—*Sullivan, B. H.* Danger of airplane flight to persons with sickle cell anemia. *Ann. Int. Med.*, 32: 338, 1950.
  - 29.—*Thompson, G. R.* Malaria and stress in relation to haemoglobins S and C. *Brit. Med. J.*, 2: 976, 1963.
  - 30.—*Vidal, H.*, *Hernández, A.*, *Colombo, B.* (Trabajo pendiente de publicación).
  - 31.—*Wecherall, D. J.* The thalassemia syndromes. Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, 1965.
  - 32.—*Whalley, P. J.*, *Martin, F. G.* and *Pritchard, J. A.* Sickle cell trait and urinary infection during pregnancy. *J.A.M.A.*, 189: 903, 1964.
  - 33.—*Wintrobe, M. W.* *Hematología Clínica* 3a. ed. Instituto Cubano del Libro, Habana, 1971.
  - 34.—*Yacoub, M. H.*, *Baron, J. et-Etr, A.* and *Kühl, C. F.* Aortic homograft replacement of the mitral valve in sickle cell trait. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 59: 568, 1970.
  - 35.—*Zarafonitis, C. J. D.*, *Mc Master, J. D.*, *Molthan, L.* and *Steiger, W. A.* Apparent renal defect in sickle cell anemia. *Am. J. Med. Sci.*, 232: 72, 1956.

Entregado para publicar. Dic. 1973.