

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Estudio integral de 68 niños con anemia por hematías falciformes

Por los Dres.:

WLADIMIRO GARCIA PEREZ*, EVA SVARCH**, ALEJANDRO GONZALEZ OTERO***, BELKIS VAZQUEZ RIOS**** y SALVADOR PERAMO GOMEZ*****

García Pérez, W. y otros. *Estudio integral de 68 niños con anemia por hematías falciformes*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980.

Se presentan los datos obtenidos del estudio de 68 niños homocigóticos para el gen de la hemoglobina S. Se analizan los antecedentes familiares y personales, así como los datos ofrecidos por examen físico, electrocardiográfico, radiográfico y hemático. Se comparan el desarrollo psicomotor, la escolaridad y el estado pondoestatural con un grupo control. Se estudian los fenómenos vasoclusivos, crisis hemáticas y complicaciones. De lo analizado se concluye que la historia natural de la enfermedad no es uniforme, y que existe un número importante de pacientes que con una adecuada atención médica son capaces de integrarse totalmente a la sociedad.

INTRODUCCION

La anemia por hematías falciformes es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo. Su incidencia alcanza el 40% en algunas regiones de Africa¹. En el área del Caribe es de alrededor del 8%². En Cuba es de 6,2% en la población negra y 3,04% en la general³. De esto se desprende que deben existir alrededor de 340 000 heterocigotos. La

frecuencia del homocigoto es de 0,03%. Cálculos matemáticos realizados indican además, que anualmente nacen aproximadamente 10 000 heterocigotos y 100 homocigotos.

Existe una gran variabilidad en el cuadro clínico de la enfermedad, desde formas muy graves hasta formas asintomáticas^{4,5}; se señala que el cuadro clínico mejora con la edad^{6,7}.

En este trabajo presentamos los datos obtenidos en el estudio clínico, radiográfico, electrocardiográfico y de algunos parámetros de laboratorio en un grupo de pacientes.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 68 niños de uno y otro sexos previamente diagnosticados como

* Especialista de I grado en pediatría. Hospital pediátrico "William Soler".

** Profesora auxiliar de pediatría. Instituto de Hematología e Inmunología.

*** Especialista de I grado en hematología. Instituto de Hematología e Inmunología.

**** Profesora titular de radiología. Hospital pediátrico "William Soler".

***** Instructor de pediatría. Hospital pediátrico "William Soler".

homocigóticos para el gen de la hemoglobina S. Estos pacientes fueron seleccionados aleatoriamente del total de enfermos con anemia por hemáties falciformes atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología en el periodo: octubre 1973-marzo 1975.

Se realizó un interrogatorio y un examen físico exhaustivos. Las investigaciones de laboratorio fueron: hemoglobina, hematócrito, recuento de hemáties, constantes corpusculares, recuento de reticulocitos, por las técnicas habituales, electroforesis de hemoglobina, prueba de solubilidad y determinación de hemoglobina fetal. La electroforesis de hemoglobina y la prueba de solubilidad se realizaron también en ambos padres.

El estudio radiográfico incluyó: tórax, cráneo, huesos largos, columna vertebral, pelvis y edad ósea.

En la evaluación del estudio psicomotor se emplearon las tablas de Vaughan.⁵ La escolaridad fue determinada por el esquema vigente en el Sistema Nacional de Educación.

En la determinación de la talla para la edad y del peso para la talla se utilizaron los valores deducidos de las normas de Harvard.⁶ Estos datos fueron evaluados según la clasificación de Waterlow.⁷

Los resultados referentes a desarrollo psicomotor, escolaridad y estado nutricional, se compararon con los obtenidos en un grupo control de 54 niños de la raza negra con electroforesis de hemoglobina AA, y con una distribución por edad y sexo similar a la del grupo en estudio.

		RETARDO			
		Grado 0	1	2	3
Grado		% > 95	95 - 87,6	87,5 - 81	< 80
MALNUTRICION	0 >90	A 29	D 22	D 4	D 1
	1 90 81	B 6	C 3	C 2	C -
	2 80 71	B 1	C -	C -	C -
	3 <70	B -	C -	C -	C -

Legenda: A: Normal C: Crónico
B: Agudo - D: Homeorresis

RESULTADOS

La distribución por edad y sexo fue la siguiente: de 0 a 5 años: 17 pacientes; de 6 a 10 años: 29; y de 11 a 14 años: 22; 33 pertenecían al sexo femenino y 35 al masculino.

La edad en la cual se realizó el diagnóstico fue: menos de 1 año: 29 pacientes; de 1 a 5 años: 35 pacientes y mayores de 5 años: 4 niños. El rango fue de 2 meses a 9 años.

Los hechos más frecuentes que condujeron al diagnóstico fueron: infecciones de diferentes localizaciones, 16 enfermos; el estudio sistemático de los hermanos del enfermo SS, 12; el estudio de un síndrome anémico, 10 niños; otras causas fueron: ictericia, 7; síndrome mano-pie, 6; crisis vasoclusiva abdominal, osteoarticular o ambas, 5; otras causas, 11 niños.

En el interrogatorio se detectó que el desarrollo psicomotor fue normal en 60 niños (88%) y estaba afectado en 8 (12%). De estos últimos, 4 (6%) tenían antecedentes de lesión perinatal y 4 (6%) eran enfermos muy sintomáticos con numerosas crisis e infecciones en los cuales el diagnóstico se realizó antes del año de edad.

En 51 pacientes en edad escolar, la escolaridad era adecuada en 27 (53%) y presentaban retraso 24 (47%), lo que representa una diferencia significativa con el grupo control para $p < 0.05$.

La evaluación nutricional se muestra en el esquema; 29 niños (43%) tenían una valoración normal. El resto mostró algún grado de afectación: 32 (47%) presentaron retardo de la talla para la edad; 27 (40%) tenían un peso adecuado para la talla. Los 7 restantes (10%) no tenían retardo, pero el peso era ina-

CUADRO I

FENOMENOS VASOCLUSIVOS. CRISIS Y OTRAS COMPLICACIONES

Fenómenos vasoclusivos	Pacientes	%
Crisis dolorosas abdominales y osteoarticulares	52	76
Síndrome mano-pie	36	53
Crisis hepática	13	19
Del Sistema Nervioso Central	5	7
Priapismo	3	4
Hematuria	3	4
Necrosis ósea avascular	2	3
Crisis hematológicas	Pacientes	%
Hiperhemolítica	22	32
De secuestro esplénico	8	11
Aplástica	10	13
Megaloblástica	5	7
Complicaciones	Pacientes	%
Hiperesplenismo	9	12
Insuficiencia cardíaca	9	12
Infecciones	55	31

decuado por debajo del 90%, o sea, desnutridos agudos.

De los 54 niños del grupo control, hubo un total de 37 (69%) bien nutridos, 12 (22%) en homeorresis, y 5 (9%) con desnutrición aguda ligera.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: crisis vasocclusivas abdominales y osteoarticulares que se presentaron en 52 pacientes (76%), síndrome mano-pie 36 (53%), crisis hepática 13 (19%). Estas y otras manifestaciones clínicas se muestran en el cuadro I.

De las crisis hemáticas, la más frecuente fue la hiperhemolítica, que se diagnosticó por la caída súbita de la hemoglobina, con reticulocitosis.

Entre las complicaciones, las más frecuentes fueron las infecciones cuya localización se observa en el cuadro II.

Los hallazgos más importantes al examen físico se detallan en el cuadro III.

En el cuadro IV se muestran el rango, la media y la desviación típica de los parámetros hemáticos estudiados.

Las alteraciones radiográficas más importantes fueron: cardiomegalia, vértebras bicóncavas y osteoporosis en huesos largos, jaula torácica, columna vertebral, cráneo y pelvis ósea. En el estudio radiográfico de abdomen simple realizado en 53 pacientes se encontró litiasis vesicular asintomática en 5 (9%). La edad ósea tenía un retardo para la edad cronológica de más de un año en 31 de los 35 pacientes estudiados. El retraso fue mayor de 2 años en 21 de ellos.

En el 64% de los pacientes se detectaron anomalías electrocardiográficas. De éstas la más frecuente fue la sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo (39%). En el 10% se encontraron signos de hipertrofia de la aurícula izquierda.

Durante el período del estudio sólo falleció un niño de 5 años por una crisis vasocclusiva del Sistema Nervioso Central.

CUADRO II
INFECCIONES BACTERIANAS

Localización	Pacientes	%
Neumopatía aguda bacteriana	46	67
Sepsis urinaria	12	17
Osteomielitis	9	12
Meningoencefalitis bacteriana	4	6
Sepsis generalizada	4	6
Otras	5	7

DISCUSION

Existen muy pocos trabajos en los cuales se haya realizado un análisis integral de niños con anemia por hematies falciformes. *Trowell*⁷ estudió en Uganda 59 pacientes. Según este autor la edad más frecuente en que se realiza el diagnóstico oscila entre 7 y 15 meses. La mayor parte de nuestros enfermos fueron diagnosticados en edades tempranas, muchos de ellos como resultado del conocimiento que se tiene en nuestro medio de la enfermedad y del estudio orientado de todo síndrome anémico. Además, la investigación sistemática de los hermanos de los pacientes permitió la detección de enfermos asintomáticos.

Se ha planteado que la gravedad del cuadro clínico está en relación directa con la edad en la que se realiza el diagnóstico, a menor edad mayor gravedad.^{10,11} En esta investigación no se encontró relación entre la edad en el momento del diagnóstico y la gravedad del cuadro clínico.

En general se señala que el nivel intelectual en estos pacientes no está afectado.¹² La causa del retraso psicomotor en nuestro grupo fue lesión perinatal en algunos pacientes. En los niños muy sintomáticos la patogenia de estas alteraciones pudiera haber sido la existencia de fenómenos vasocclusivos

CUADRO III
EXAMEN FISICO

Signos	Pacientes	%
Hábito Asténico (en 55 niños mayores de 5 años)	46	88
Cráneo en torre	42	62
Dolicocefalia	7	10
Protusión de las arcadas dentarias	52	76
Paladar ojival	28	41
Ictero	49	72
Hepatomegalia	42	69
Esplenomegalia	3	12
<i>Manifestaciones cardiovasculares</i>		
Taquicardia	3	4
Desplazamiento de la punta	37	54
Latido apexiano hiperdinámico	37	54
Latido paraesternal bajo	4	6
Soplo eyección en mesocardio	27	40
Soplo holosistólico en mesocardio, punta grados II-III/VI	26	38
Soplo sistólico en base grados II-III/VI	4	6
Soplo diastólico en base	1	1
Reforzamiento del 2do. ruido	26	38
Desdoblamiento del 2do. ruido	10	15

CUADRO IV
HALLAZGOS HEMATICOS

Parámetro	Rango	\bar{x}	SD
Hemoglobina (g/dl)	5,0-10,4	7,3	1,4
Hematócrito (%)	17,0-35,5	23,5	4,7
Hematis($10^{12}/l$)	4,3-1,81	2,617	0,78
VCM(μ^3)	65-115	88,3	10,9
HCM (μ^3)	17-35	27,5	3,2
CHCM (%)	29-39	31,1	2,8
Reticulocitos (%)	2,2-24,8	13,3	5,0
Hemoglobina fetal (%)	0,3-17,0	6,2	4,6

cerebrales subclínicos. Sin embargo, es necesario señalar que el nivel socioeconómico y cultural familiar de estos pacientes era muy bajo y estos factores pueden ser causa de privación sensorial.

La mayor parte de los autores coinciden en que existe retraso escolar, aunque las causas no están bien establecidas^{7,12}. En nuestros pacientes existió una relación directa entre retraso escolar y gravedad del cuadro clínico y entre retraso escolar y nivel socioeconómico y cultural.

Se acepta que la anemia por hematías falciformes tiene un efecto adverso sobre el crecimiento y desarrollo.^{7,13-18} Whitten¹⁶ plantea que los percentiles para el peso y la talla se encuentran por debajo de los encontrados en los hermanos normales y que la afectación mayor es en el peso. Para Lowry, en un estudio realizado en Jamaica, ambos, peso y talla, estaban afectados con predominio del primero.¹⁷

En nuestro grupo la mayor afectación fue en la talla, no hubo una afectación importante en la relación peso/talla.

Tal como está informado en la literatura^{14,19,20}, las crisis vasoclusivas fueron las más frecuentes, fundamentalmente en los niños menores de 12 años. Es conocido que la frecuencia de estas crisis disminuye con la edad^{6,7}. En nuestros pacientes muchos episodios fueron precedidos de fiebre. Esto plantea la posibilidad de un proceso infeccioso como factor predisponente, lo cual no pudimos comprobar, aunque es preciso señalar que a menudo, ante la sospecha de infección se utilizó antibioticoterapia.

La intensificación del íctero, en ausencia de signos de hiperhemólisis fue un hallazgo frecuente en nuestra serie, similar a lo informado por Diggs²¹. Este proceso, cuya patogenia es la falciformación intrasinusoidal, puede llevar al coma hepático.²² La repetición del cuadro conduce con el tiempo a fibrosis o cirrosis. En nuestros pacientes la evo-

lución en general fue buena, lo que puede estar relacionado con la realización de exanguinotransfusión en los enfermos más graves.

Uno de los accidentes más graves que se pueden presentar en esta entidad es la crisis vasoclusiva del Sistema Nervioso Central. Se señala que esta crisis tiene tendencia a recurrir.²³ Este proceso fue observado en uno de nuestros casos.

La patogenia de las crisis hemáticas no está comprobada. Con respecto a la crisis hiperhemolítica existe disparidad de criterios y algunos autores llegan hasta la negación de la misma.²¹ Otros describen episodios de disminución brusca de las cifras de hemoglobina con reticulocitosis en individuos con anemia por hematías falciformes y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa^{24,25}, pero estos episodios han sido descritos también en ausencia de dicha condición^{14,20}. En nuestra serie encontramos un número considerable de este tipo de crisis, pero por tratarse de un análisis parcialmente retrospectivo fue imposible en todas las ocasiones realizar un diagnóstico diferencial adecuado con la crisis de secuestro, el hiperesplenismo y las infecciones. Para aclarar este problema es necesario un estudio prospectivo.

La crisis de secuestro esplénico está bien documentada^{20,21}. En los niños que presentaron esta complicación más de una vez realizamos esplenectomía. El promedio de hemoglobina posterior a la operación fue 2 gramos superior al estudio previo.

Las crisis aplásticas y megaloblásticas fueron relativamente frecuentes. Se ha planteado que la primera puede ser producida por una infección viral y la segunda por un déficit de ácido fólico²⁶.

Sin embargo, nuestros enfermos recibían sistemáticamente ácido fólico, por lo que es difícil explicar la patogenia en ellos.

Una complicación muy frecuente de la anemia por hematías falciformes es

la infección, sobre todo de localización pulmonar. El neumococo y la salmonella son los gérmenes más frecuentemente incriminados^{27,28}.

Los hallazgos al examen físico en nuestros niños no difiere de lo señalado en la literatura médica^{28,29}.

En lo que se refiere a los datos hemáticos, las cifras de hemoglobina, hematócrito, leucocitos, reticulocitos y constantes corpusculares fueron semejantes a las informadas^{7,10,11}. No existió relación entre nivel de hemoglobina y gravedad del cuadro clínico.

El promedio de hemoglobina fetal coincidió con los datos de la literatura⁷. Como se ha señalado³⁰ encontramos que el aumento de la hemoglobina fetal (alrededor del 15%), coincidió con cifras de hemoglobina más elevadas. En este sentido su cuadro clínico fue más leve, ya que tenían menores requerimientos transfusionales. Sin embargo, el número de crisis clínicas no fue menor que en los niños con cifras de hemoglobina fetal más bajas.

CONCLUSIONES

Se analizan en 68 niños con anemia por hemáties falciformes los datos obtenidos del estudio de sus antecedentes familiares y personales, así como las ofrecidas por el examen físico, electrocardiográfico, radiográfico y hemático.

Se discuten la edad en el momento del diagnóstico y las causas del mismo; no se encontró relación entre ambos

y la mayor o menor gravedad del cuadro clínico.

El desarrollo psicomotor y la escolaridad de nuestro grupo fueron comparados con los datos ofrecidos de una muestra supuestamente normal. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se evaluaron nutricionalmente y se concluyó que nuestros pacientes eran retardados, pero no desnutridos.

Se estudiaron los fenómenos vasocclusivos, crisis hemáticas y complicaciones. Las crisis vasocclusivas abdominales y osteoarticulares fueron las más frecuentes y le siguió en ese orden la crisis mano-pie y la crisis hepática. Se discuten las crisis hiperhemolíticas, de secuestro e hiporregenerativas.

Se encontró como complicación más frecuente la infección, fundamentalmente, de localización pulmonar.

Se comparan nuestros hallazgos físicos, hemáticos, radiográficos y electrocardiográficos, con los ofrecidos en la literatura y no difieren sustancialmente de los mismos.

De lo analizado deducimos que la historia natural de esta enfermedad no es uniforme. Si se excluye la posibilidad de otras hemoglobinopatías combinadas (S/C, S/Beta-Talasemia, etc.) existe aún un número importante de pacientes con manifestaciones moderadas de la enfermedad, que con una atención médica adecuada llegan a la edad adulta y son capaces de integrarse totalmente a la sociedad.

SUMMARY

García Pérez, W. et al. *Full study of sixty eight children with sickle cell anemia*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980.

Data obtained from the study of sixty eight homozygote children for the S hemoglobin gene are presented. Personal and familiar antecedents are analyzed as well as data obtained from physical examinations, electrocardiograms, radiographies and blood tests. The psychic and motor development, schooling and weight-height status of the sick children are compared with those of a control group. Vasoocclusive phenomena, hematic crisis and complications are studied. From the analyzed data, it is concluded that the disease natural evolution is not steady and that with convenient medical care a great deal of patients become able to satisfactorily begin again a normal life.

RÉSUMÉ

García Pérez, W. et al. *Etude intégrale de 68 enfants avec anémie à hématies falciformes*. Rev Cub Ped 52: 4, 1980.

Présentation des données obtenues à partir de l'étude de 68 enfants homozygotes pour le gène de l'hémoglobine S. L'analyse a porté sur les antécédents familiaux et personnels, ainsi que sur les renseignements apportés par l'examen physique, électrocardiographique, radiographique et hématique. Ce groupe d'enfants est comparé à un groupe contrôle du point de vue du développement psychomoteur, du niveau scolaire et de l'état pondo-statural. Les auteurs étudient les phénomènes vaso-occlusifs, les crises hématiques et les complications. A partir de cette analyse ils concluent que l'histoire naturelle de la maladie n'est pas uniforme, et qu'il existe un nombre important de patients susceptibles de se réintégrer totalement à la société si un traitement médical adéquat leur est appliqué.

РЕЗЮМЕ

Гарсия Перес, В. и др. Полное обследование 68 детей с анемией по гематиям фалциформес. Rev Cub Ped 52: 4, 1980.

В настоящей работе представляются данные, полученные при обследовании 68 гомоциготических детей на ген гемоглобина S. Анализируются предшествующие семейные и персональные заболевания, а также данные, полученные при проведении физического, электрокардиографического, радиографического и гематического обследований. Проводится сравнение психомоторного развития, уровня школьной подготовки и состояния веса и роста этих детей с контрольной группой детей. Исследуются васоклусивные явления, гематические кризисы и осложнения. Из изученного делается заключение, что натуральная история заболевания не является одинаковой и, что имеется значительное количество пациентов, которые при соответствующем медицинском уходе могут полностью восстановить свое здоровье.

1. Raper, A.B. Sickle cell disease in Africa and America. A Comparison. J Trop Med Hyg 53: 49, 1950.
2. Grantham-McGregor, S.M. Haematological levels in Jamaican infants. Arch Dis Child 49: 525, 1974.
3. Heródero, L. Screening electroforético de hemoglobinas. Análisis de 15 000 muestras en La Habana. Rev Cub Ped 2: 153, 1974.
4. Serjeant, G.R. Relatively benign sickle cell anemia in 60 patients aged over 30 in the West Indies. Br Med J 3: 86, 1968.
5. Steinberg, M.H. et al. Mild sickle cell disease. Clinical laboratory studies. JAMA 224: 317, 1973.
6. Serjeant, G.R. The nature history of sickle cell anemia in adults. Blood 34: 730, 1969.
7. Trowell, H.C. The natural history of homozygous sickle cell anemia in Central Africa. Quarterly. J Med 26: 401, 1957.
8. Vaughan, V.C. Growth and development. London. En: W.E. Nelson: Text-book of Pediatrics 10th ed. W.S. Saunders. 1957. p. 13.
9. Waterlow, J.C. Classification and definition of protein caloric malnutrition. Br Med J 3: 566, 1972.
10. Booker, C.R. et al. Studies in sickle cell anemia XXII: Clinical manifestation of S.C.A. during the first two years of life. Clin Pediat 3: 111, 1964.
11. Porter, F.S.; W.G. Thurman. Studies of sickle cell disease, Diagnosis in infancy. Am J Dis Child 63: 35, 1963.
12. Chodorkoff, J.; C.F. Whitten. Intellectual status of Children with sickle-cell anemia. J Pediat 63: 29, 1963.
13. Jiménez, C.T. Studies in sickle cell anemia: The effects of homozygous sickle cell anemia in the onset of menarche, pregnancy, fertility, pubescent changes and body

- growth in negro subjects. *Am J Dis Child* 11: 497, 1966.
14. *Konotey, Ahulu, F.I.D.* The sickle cell diseases. Clinical manifestations including the sickle cell crisis. *Arch Int Med* 133: 611, 1974.
 15. *Scott, R.B.; A.D. Pergueon.* Studies in sickle cell anemia XXVII: Complications in infants and children in the United States. *Clin Pediatr* 5: 403, 1966.
 16. *Whitten, C.F.* Growth status of children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 102: 955, 1961.
 17. *Lowry, M.F. et al.* Heights and weights of Jamaica children with homozygous sickle cell disease. *Human Biol* 49: 429, 1977.
 18. *Serjeant, G.R.* The clinical features in adults with sickle cell anemia in Jamaica. *W I Med J* 19: 1, 1970.
 19. *Guy, R.B.; S.P. Rothemberg.* Sickle cell crises. *Med Clin N Am* 57: 1571, 1973.
 20. *Pearson, H.A.; L.K. Diamond.* Sickle cell disease crises and their management. *Pediatrics* 48: 629, 1971.
 21. *Diggs, L.W.* Sickle cell crises. *Am J Clin Path* 44(1): 1965.
 22. *Desforges, J.F.; M.Y. Wong.* Anemia de hematias falciformes o semilunares. *Clin Med North Am* p. 1519, 1966.
 23. *Seelen, R.A.* Deaths in children with sickle cell anemia. *Clin Pediatr* 11: 634, 1972.
 24. *Milnerp, F.; G.R. Serjeant.* Laboratory studies in sickle-cell anemia. Sickle cell anemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 34: 729, 1969.
 25. *Smits, H.L. et al.* The hemolytic cri-cris of sickle cell disease. The role of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 74: 544, 1969.
 26. *de la Torre, E. et al.* Las crisis aplásticas en la anemia a hematias falciformes. *Rev Cub Pediatr* 36: 388, 1964.
 27. *Hand, W.J.; N.L. King.* Deficiency of serum bacteriocidal activity against salmonella thyphimurim in sickle cell anemia. *Clin Exp Immunol* 30: 262, 1977.
 28. *Overturf, G.D. et al.* Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease. *Am J Dis Child* 131: 784, 1977.
 29. *Lehmann, H.H.* Man's haemoglobins. Amsterdam, North-Holland. Publishing Company, 1974.
 30. *Jackson, J.F. et al.* Amelioration of sickle cell disease by persistent fetal hemoglobin. *JAMA* 177: 867, 1961.

Recibido: diciembre 18, 1979.

Aprobado: febrero 20, 1980.

Dr. Wladimiro García Pérez
Hospital pediátrico "William Soler"
Altahabana,
Ciudad de La Habana.