

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Anemia drepanocítica. Seguimiento de un grupo de 72 pacientes

Por:

EVA G. SVARCH*, RAQUEL FERNÁNDEZ**, GISELA MARTINEZ***,
ALEJANDRO GONZALEZ OTERO****, SERGIO VIDAL***** y MAURA WADE*****

Svarch, G. E. y otros. *Anemia drepanocítica. Seguimiento de un grupo de 72 pacientes.* Rev. Cub. Ped. 56: 1, 1984.

Se realizó el estudio clínico y de algunos parámetros bioquímicos y hematológicos de 72 pacientes, 23 niños y 49 adultos que habían sido analizados con los mismos datos 7 años antes. Se encontró que las manifestaciones clínicas disminuyeron. Sin embargo, la clasificación clínica mediante el sistema de puntuación mostró que el 46% de los enfermos permaneció en la misma clasificación, el 42% mejoró y el 14% empeoró. Se mantuvieron constantes las cifras de hemoglobina y reticulocitos, la HbF disminuyó y los DI aumentaron. No se encontró correlación entre HbF y severidad del cuadro clínico ni entre DI y cuadro clínico.

INTRODUCCION

El cuadro clínico de la anemia drepanocítica (AD) no ha sido aún completamente dilucidado. Se desconoce cuál es la incidencia de las crisis y complicaciones en diferentes períodos de la vida.

También se desconoce cuál es realmente el promedio de supervivencia y cuáles son los casos más frecuentes de la muerte.

* Especialista de I grado en pediatría. Profesora Auxiliar. Investigadora titular. Jefa del servicio de pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología.

** Médico residente. Instituto de Hematología e Inmunología.

*** Licenciada en Bioquímica. Candidata a Doctora en Ciencias. Investigadora titular. Jefa del Departamento de Hemoglobinas del Instituto de Hematología e Inmunología.

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

***** Especialista de I grado en oftalmología. Hospital oftalmológico "Ramón Pando Ferrer".

***** Especialista de I grado en bioestadística. Departamento de metodología y control de la investigación. Instituto de Hematología e Inmunología.

Un conocimiento exacto de la historia natural sólo podrá lograrse cuando se siga durante un largo período, un número grande de pacientes desde el nacimiento o desde muy temprano en la vida.²

En un estudio realizado anteriormente,³ analizamos el cuadro clínico y hematológico en 110 enfermos y correlacionamos algunos datos clínicos con parámetros bioquímicos y hematológicos y utilizamos una clasificación clínica realizada mediante un sistema de puntuación.³

El objetivo del presente trabajo es describir la evolución del mismo grupo de pacientes en los 7 años transcurridos para aportar datos sobre a historia natural de la enfermedad en Cuba, ya que aunque no se trata de enfermos seguidos desde los primeros períodos de la vida, es un grupo que se ha estudiado longitudinalmente durante varios años y puede ayudar a esclarecer el cuadro clínico de la AD. Además, los pacientes fueron reclasificados según el sistema de puntuación utilizado en la investigación anterior y es la primera vez que se aplica una clasificación clínica en un mismo grupo de enfermos, en diferentes períodos de su vida.

MATERIAL Y METODO

Los pacientes estudiados en 1974 se citaron cada tres meses para ser vistos en la consulta externa de nuestra institución como parte de un programa de atención integral que incluyó el consejo genético, la orientación vocacional y el tratamiento de las diferentes manifestaciones.

Un grupo de 10 no asistió nunca, 13 sólo esporádicamente y no acudieron cuando se les requirió para la segunda investigación. Fallecieron 15. El resto, 72 pacientes, se reestudiaron.

En entrevista personal y con el análisis de la historia clínica, se computaron todas las manifestaciones ocurridas en el período 1974-81.

Los parámetros que se promediaron por año (crisis vasocclusivas (CVO), infecciones y transfusiones) fueron comparados en los dos períodos. El resto, que por ser muy infrecuentes, no se promedió por año y no se pudo comparar porque los períodos analizados en las dos investigaciones fueron diferentes.

El estudio clínico incluyó un examen físico detallado.

El estudio oftalmológico tampoco se comparó porque la metodología empleada fue diferente. En esta ocasión se llevó a cabo por un solo retinólogo, por medio de biomicroscopia del segmento anterior, oftalmoscopia binocular indirecta con depresión escleral, oftalmoscopia directa para polo posterior y cristal de Hruby. Cuando fue posible se utilizó el cristal de tres espejos.

La determinación de hemoglobina y el número de reticulocitos se hicieron por las técnicas habituales.⁴ La hemoglobina fetal (HbF) se realizó por la técnica de Betke⁵ y el número de drepanocitos irreversibles (DI) según *Serjeant*.⁶

Para el análisis estadístico de las variables bioquímicas y hematológicas se utilizó la t de Student para series apareadas. Las variables clínicas cualitativas se compararon según la prueba del Chi cuadrado. En todos los casos, se eligió un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS

La edad promedio, la desviación estándar (DE) y el rango de edades de los enfermos en los dos estudios se indican en el cuadro I. Como puede observarse el promedio de edad del grupo fue de 14,23 años en 1974 y de 19,75 en 1981. La diferencia se estableció fundamentalmente a expensas del grupo infantil, que con un promedio de edad de 7,9 años en 1974 alcanzó 12,2 años en 1981.

CUADRO I
PROMEDIO DE EDAD EN LOS DOS ESTUDIOS

Pacientes	1974			1981		
	n	\bar{x}	DE	n	\bar{x}	DE
Niños	68	7,90 ± 3,61 (1-14)		23	12,20 ± 2,02 (8-14)	
Adultos	42	23,02 ± 8,05 (15-42)		49	24,76 ± 8,61 (15-49)	
Total	110	14,23 ± 12,38 (1-42)		72	19,75 ± 9,80 (8-49)	

\bar{x} : Media.

DE: Desviación estándar.

(): Rango.

La mediana de los ingresos fue de dos con un intervalo de confianza de 1-3.

El número de CVO, infecciones y transfusiones se muestra en el cuadro II. Estas manifestaciones disminuyeron en relación con el estudio anterior. La diferencia fue estadísticamente significativa.

En el cuadro III se observa la incidencia de otras manifestaciones clínicas que no fueron promediadas por año. De los 24 pacientes con crisis hepática, 5 (20%) tuvieron más de una crisis.

En la investigación de 1974, 11 enfermos (10%) tuvieron crisis aplásicas, 5 (4,5%) megaloblásticas, 11 (10%) hiperhemolíticas y 10 (9%) de secuestro. En los 7 años transcurridos, 3 (4%) presentaron crisis aplásica, 1 (1,3%) megaloblástica, 2 (2,6%) hiperhemolítica y 3 (4%) de secuestro. Los 3 pacientes con crisis de secuestro fallecieron a causa de la misma.

CUADRO II

CRISIS VASOCLUSIVAS, INFECCIONES Y TRANSFUSIONES

Variable	1981		1974		P
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Crisis vasoclusivas	3,21	± 11,0	0,72	± 1,70	< 0,001
Infecciones	0,33	± 0,44	0,12	± 0,17	< 0,001
Transfusiones	1,04	± 1,86	0,62	± 0,99	< 0,05

\bar{x} : Media.

DE: Desviación estándar.

CUADRO III

OTRAS MANIFESTACIONES CLINICAS

Variable	1974		1981	
	Nº	%	Nº	%
Crisis vasoclusiva del sistema nervioso central	6	5,5	3	4,2
Crisis hepática	30	27,7	24	33,3
Priapismo	2	1,8	1	0,9
Necrosis aséptica de la cabeza del fémur	12	11	6	8,3
Úlcera maleolar	24	27	12	16,7

El tamaño del hígado no se modificó ostensiblemente durante este tiempo, rebasó 2,5 cm el reborde costal derecho con un intervalo de confianza de 2-3 cm en 1974 y 3 cm con un intervalo de confianza de 2-3 cm en 1981.

El estudio oftalmológico se realizó en 43 enfermos. Los hallazgos se resumen en el cuadro IV. El rasgo característico en el examen biomicroscópico de la conjuntiva fueron las segmentaciones vasculares en forma de comas. Las alteraciones en el fondo de ojo se observaron sobre todo en la periferia del fondo y fueron visibles, por lo tanto, sólo con oftalmoscopia binocular indirecta y depresión escleral.

La clasificación clínica se realizó en todos los enfermos: 33 (46%) se mantuvieron en la misma clasificación 30 (42%) mejoraron y 9 (14%) empeoraron.

En el cuadro V se señalan los datos hematológicos obtenidos en los dos estudios. Las cifras de hemoglobina y reticulocitos se mantuvieron constantes, hubo una disminución de HbF y aumento en el número de DI. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

No se encontró correlación entre HbF y DI y mayor o menor severidad del cuadro clínico.

Fallecieron 15 pacientes, 5 fuera de nuestra institución. En sólo dos se realizó necropsia que mostró como causa de la muerte, en uno, hepatonecrosis aguda y en el otro, lesiones histológicas de dengue. En el resto, las causas planteadas clínicamente fueron: CVO del sistema nervioso central en dos, crisis hepática en dos, crisis de secuestro masivo en tres y sepsis generalizada con focos múltiples de osteomielitis en uno.

CUADRO IV
ALTERACIONES OFTALMOLOGICAS

Examen biomicroscópico de la conjuntiva	No. de pacientes	%
Normal	4	9,3
Alteraciones vasculares	39	90,7
<i>Examen del fondo de ojo</i>		
Normal	9	20,9
Alteraciones vasculares simples	35	83,7
Areas de condensación retiniana	15	34,9
Anomalías pigmentarias	11	25,5
Puntos iridiscentes brillantes	10	23,2
Degeneración cistoide periférica	9	20,9
Lesiones de "sunbursts"	9	20,9
Depósitos intrarretinales amarillos	3	6,9
Proliferación fibrovascular intravítrea	2	4,6
Hemorragia retiniana	1	2,3

CUADRO V
DATOS HEMATOLOGICOS

Variable	1974		1981		P
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Hemoglobina (g/dl)	7,55 ± 1,36		8,07 ± 1,40		NS
Reticulocitos	13,10 ± 5,30		14,75 ± 6,50		NS
Drepanocitos Irreversibles (%)	10,96 ± 5,64		14,67 ± 10,60		< 0,05
Hemoglobina fetal (%)	6,06 ± 4,51		3,49 ± 3,27		< 0,001

NS: No significativo.

\bar{x} : Media.

DE: Desviación estándar.

DISCUSION

La historia natural de la AD se caracteriza por el comienzo de las manifestaciones clínicas después de los tres meses de edad.⁷ Lo más característico en este momento de la vida es la crisis "mano-pie". Posteriormente, aparecen las CVO en otras localizaciones, infecciones recurrentes, sobre todo, pulmonares, retraso del desarrollo pondoestatural y sexual^{8,9} crisis aplásticas; en los que alcanzan la vida adulta: episodios de infarto pulmonar, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, úlceras maleolares⁹ e insuficiencia renal.¹⁰

La enfermedad parece ser más benigna en el adulto en esta etapa de la vida;¹¹ disminuyen el número de CVO, de secuestro, de infecciones^{12,2} y de crisis aplásticas.⁹ Esto fue comprobado en nuestra investigación.

En relación con otras manifestaciones clínicas, llama la atención que haya disminuido la incidencia de necrosis aséptica de la cabeza del fémur y de úlcera maleolar, pues dado al aumento de edad del grupo era de esperar un incremento de estas complicaciones. La labor de prevención de las úlceras puede haber desempeñado algún papel, pero debe también señalarse que un número considerable de pacientes no ha alcanzado aún la edad en la que estas manifestaciones son más frecuentes.¹²

Las alteraciones oftalmológicas concuerdan con lo que se describe en la AD.¹³⁻¹⁵ Es interesante resaltar que la mayor parte de ellas no se pueden diagnosticar en un examen oftalmológico como el que se realiza habitualmente.

La clasificación clínica mostró que casi la mitad de los enfermos se mantuvo en la misma clasificación, un número grande mejoró y un pequeño porcentaje empeoró. Estos datos coinciden con lo ya comunicado en relación con la existencia de dos grupos de pacientes adultos: uno, el mayor, de enfermos con pocos síntomas y otro más reducido de enfermos con muchas manifestaciones clínicas.¹

Las cifras de hemoglobina y reticulocitos se mantuvieron constantes. Esto ha sido señalado por varios investigadores.^{11,12} Se ha comunicado que la HbF tiende a mantenerse constante después de los 5-6 años de edad.¹⁶ Sin embargo, en nuestro estudio se encontró disminuida. Comprobamos, como ya ha sido señalado, un aumento de los DI posiblemente a consecuencia de la disminución de la HbF.¹⁷ Al igual que en la investigación anterior,³ no se pudo demostrar correlación entre HbF y DI y la severidad del cuadro clínico.

La mortalidad en nuestro estudio fue del 13,6% y fallecieron más adultos que niños. Sin embargo, no es posible, con estos datos, rebatir los resultados de otras investigaciones en las que se demuestra que la mortalidad es más alta en los primeros años de la vida,^{1,18} porque para conocer con exactitud este dato es necesario estudiar un número grande de enfermos durante mucho tiempo.

La mayor parte de los estudios clínicos de la AD son retrospectivos y su principal inconveniente es que no permiten descartar que la mejoría del cuadro clínico sea ficticia y que se deba a la emergencia de un grupo de pacientes oligosintomáticos diferentes de otros que mueren antes de llegar a la edad adulta. Nuestro estudio longitudinal puede ser muy útil para la comprensión más exacta del cuadro clínico, aun cuando el seguimiento no se haya realizado desde los primeros años de la vida.

La aplicación de la clasificación clínica en diferentes períodos también puede ser muy útil, pues permite cuantificar las variaciones en el cuadro clínico a lo largo del tiempo. La utilización de esta clasificación en un grupo grande de enfermos permitirá predecir el comportamiento de este grupo y adelantar más exactamente el pronóstico.

SUMMARY

Svarch, E. G. et al. *Drepanocytic anemia. Follow's up to a group of 72 patients.* Rev Cub Ped: 56: 1, 1984.

The clinical study of some biochemical and hematological parameters was performed to 72 patients, 23 children and 49 adults, who had been analyzed seven years before considering same data. It was found that clinical manifestations decreased. However, clinical classification showed that 46% of the patients remained in the same classification, 42% improved and 14% got worse. Hemoglobin and reticulocytes remained constants, Fhb decreased and ID increased. No correlation was found between Fhb and clinical picture severity neither between ID and clinical picture.

RÉSUMÉ

Svarch, E. G. et al. *Anémie drépanocytaire. Etude portant sur un groupe de 72 patients.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Il est réalisé l'étude clinique et de certains paramètres biochimiques et hématologiques de 72 patients, 23 enfants et 49 adultes, chez lesquels on avait analysé ces mêmes données sept années auparavant. Il est noté que les manifestations cliniques ont diminué. Toutefois, la classification clinique moyennant le système de ponctuation a montré que 46% des malades sont restés dans la même classification, que 42% ont amélioré et que 14% se sont aggravés. Les chiffres d'hémoglobine et de réticulocytes se sont maintenus constants. L'HbF a diminué et les DI ont augmenté. On n'a pas trouvé de corrélation entre l'HbF et la sévérité du tableau clinique, ni entre le DI et le tableau clinique.

BIBLIOGRAFIA

1. *Powars, D. R.*: Natural history of sickle cell disease. The first ten years. *Semin Hematol* 12:267, 1975.
2. *Diggs, L. W.*; *E. F. Flowers*: Sickle cell anaemia in the home environment. Observations on the natural history of the disease in Tennessee. *Child Clin Pediatr* 10: 697, 1971.
3. *Svarch, E.*; *B. Colombo*; *G. Martínez*; *W. García*; *R. González*; *H. Vidal Rodríguez*: Anemia drepanocítica. Estudio de 110 pacientes. *Rev Cub Ped* (en prensa).
4. *Dacie J. V.*: Hematología práctica. 2da. ed.. Ed. Toray. Barcelona, 1965.
5. *Betke, K.*; *H.R. Marti*; *Y. Schlicht*: Estimation of small percentages of foetal hemoglobin. *Nature* 188:1877, 1959.
6. *Serjeant, G. R.*; *B. E. Serjeant*; *P. F. Milner*: The irreversibly sickled cell, a determinant of haemolysis in sickle cell anaemia. *Br J Haematol* 17: 527, 1969.
7. *Haggard, M. E.*; *R. G. Schneider*: Sickle cell anaemia in the first two years of life. *J Pediatr* 58:785, 1961.
8. *García, W.*; *A. González*; *B. Vázquez*; *E. Svarch*: Crecimiento y desarrollo en menores de 18 años con anemia por hematies falciformes en Cuba. Abstracts del Congreso Internacional de Auxología. La Habana, 1979.
9. *Serjeant, G. R.*: Sickle cell anemia: clinical features in adulthood and old age. In: *Abramson, H.*; *J. F. F. Bertles*; *D. L. Wethers*. *Sickle cell disease diagnosis, management education and research*. C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1973. P. 258.
10. *Morgan, A.G.*; *G.R. Serjeant*: Renal function in patients over 40 with homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 282: 1181, 1981.
11. *Luzzato, L.*: Haemoglobinopathies including thalassaemia. *Clin Haematol* 10. 757, 1981.
12. *Serjeant, G.R.*: The clinical features of sickle cell disease. North Holland Publishing Co., Amsterdam, 1974.
13. *Condon, P.I.*; *G.R. Serjeant*: Behaviour of untreated proliferate sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 64: 404, 1980.
14. *Condon, P.I.*; *R.J. Hayes*; *G.R. Serjeant*: Retinal and Choroidal neovascularization in sickle cell disease. *Trans Ophtal Soc UK* 100: 434, 1980.
15. *Hayes, R.J.*; *P.I. Condon*; *G.R. Serjeant*: Haematological factors associated with proliferative retinopathy in homozygous sickle cell distase. *Br J Ophthalmol* 65: 29, 1981.
16. *Wrightstone, R.N.*; *T.H.J. Huisman*: On the levels of hemoglobins F and A₂ in sickle cell anemia and some related disorders. *Am J Clin Pathol* 61: 375, 1974.

17. *Mccormack, M.K.; V.L. Bresson; G.R. Serjeant: Fetal hemoglobin and the irreversibly sickled cell in sickle cell disease. J Pediatr 85:435, 1974.*
18. *Stevens, M.C.G.; R.J. Hayes; S. Vardya; G.R. Serjeant: Fetal hemoglobin and clinical severity of homozygous sickle cell disease in early childhood. J Pediatr 98: 37, 1981.*

Recibido: 22 de abril de 1983.

Aprobado: 4 de junio de 1983.

Dra. *Eva G. Svarch*
Instituto de Hematología e Inmunología
Calzada de Aldabó y Calle E,
Altahabana, Ciudad de La Habana 8.
Apartado Postal 8070.