

A. Cervera Bravo¹, F. Rueda Núñez¹,
M^a Benedit Gómez¹, R. López-Vélez
Pérez², J. Sánchez Guilarte³

An Esp Pediatr 1997;47:191-194.

Drepanocitosis y paludismo: Agravación de la enfermedad de base

Introducción

La drepanocitosis se caracteriza por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en la cual, la valina sustituye al ácido glutámico en posición 6 de la cadena beta. Eso condiciona la capacidad de polimerización de la hemoglobina anormal en condiciones de desoxigenación, provocando hemólisis severa y la posibilidad de oclusión vascular.

La expansión de esa mutación genética se ha relacionado con el paludismo por *Plasmodium falciparum* ya que la Hb S confiere una protección parcial frente al mismo al limitar la parasitemia⁽¹⁾. Ello tiene un efecto beneficioso en individuos portadores (Hb AS), pero en homocigotos, una baja parasitación por *P. falciparum* puede, sin embargo, acentuar la hemólisis e incrementar los cuadros de vasooclusión⁽¹⁾.

Presentamos el caso de un niño con drepanocitosis homocigota (Hb SS) en el que hubo un claro empeoramiento de su enfermedad, relacionado con una parasitación por *P. falciparum*.

Observación clínica

Se trata de un varón de raza negra de 8 años de edad, nacido en España de padres de origen ecuatoriano residentes en nuestro país desde hacía 15 años. El niño no manifestó problema alguno hasta la edad de 10 meses, cuando fue diagnosticado de forma casual de drepanocitosis homocigota (Hb SS) a partir de un hemograma realizado por un traumatismo craneoencefálico. Se hizo entonces un estudio familiar que confirmó el estado de portador (Hb AS) de ambos padres y del hermano 3 años mayor. El paciente inició profilaxis diaria con penicilina y posteriormente se le inmunizó frente al neumococo y *Haemophilus influenzae*.

A los 11 meses presentó una infección urinaria por *Proteus mirabilis*, ingresó por una neumonía bilateral a los 15 meses (sin aislamientos bacteriológicos), tuvo una dactilitis leve tratada ambulatoriamente a los 23 meses y un mes después ingresó por laringotraqueobronquitis. Estuvo asintomático durante dos años.

En una revisión ambulatoria en septiembre del 91, a los 4 años de edad, se objetivó a la exploración una marcada palidez de mu-

cosas, acompañada de taquicardia y soplo sistólico eyectivo, una hepatomegalia de 2 cm y una esplenomegalia dura de 9-10 cm. En ese momento nuestro paciente sólo refería epistaxis ocasionales, estando por lo demás asintomático y manteniendo una actividad física aparentemente normal. El paciente y su familia había viajado a Guinea Ecuatorial de vacaciones 10 meses antes, y todos realizaron profilaxis frente al paludismo con difosfato de cloroquina, 5 mg/kg/semana, comenzando una semana antes y acabando 4 semanas después del regreso. A los 2-3 meses de su vuelta, la madre y el hermano habían padecido paludismo por *Plasmodium ovale*. La analítica mostró una anemia severa, que progresivamente se fue haciendo microcítica (Tabla I). Ante el componente ferropénico de la misma, se instauró tratamiento con sulfato ferroso oral. A las dos semanas del mismo, acude a las Urgencias por presentar dolor de tobillos y tumefacción y dolor del tercer dedo de la mano derecha, sin fiebre. La anemia había mejorado (Tabla I) y tras 18 horas de hidratación i.v. y analgesia, fue enviado a su domicilio. Acude 5 días después por tumefacción y dolor intenso de ambos miembros superiores, más severo en el lado derecho, persistiendo la afectación del tercer dedo. Las radiografías óseas eran normales inicialmente aunque mostraron cambios 2-3 semanas después (Fig. 1). Estuvo ingresado 5 días con hidratación, antibióticos y analgesia i.v. y posteriormente oral, mejorando clínicamente. Sin embargo, sigue manteniendo dolores erráticos en miembros superiores y 8 días después, vuelve a reingresar por un síndrome torácico agudo de carácter severo, con infiltrados pulmonares bilaterales (Fig. 2) precisando una transfusión sanguínea, y que se acompañó de dactilitis de varios dedos de ambas manos, permaneciendo hospitalizado durante 15 días. La esplenomegalia era de 10-12 cm. Al alta, sigue manteniendo dolores erráticos en extremidades. Dado el brusco empeoramiento clínico, la llamativa esplenomegalia, la acentuación de su hemólisis, la hipergammaglobulinemia (Tabla I) y el antecedente de su estancia en Guinea Ecuatorial, se investigó la posibilidad de paludismo, encontrándose una parasitación de hematíes por *P. falciparum* inferior al 0,5%, presumiblemente resistente a la cloroquina, por lo que recibe una dosis de mefloquina oral (25 mg/kg) el 11 de diciembre. A la semana del tratamiento, vuelve a reingresar por un síndrome torácico agudo con infiltrado en llingula, pero de carácter mucho más leve, por el que estuvo 7 días. La esplenomegalia había descendido a 3 cm. Posteriormente, el cuadro hemolítico mejoró (Tabla I), cedieron sus dolores óseos y desapareció la esplenomegalia a los 3-4 me-

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles (Madrid). ²Servicio de Infecciosas. Sección de Medicina Tropical. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ³Servicio de Hematología. Hospital de Móstoles (Madrid).

Correspondencia: Aurea Cervera Bravo. Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Río Júcar s/n. 28935 Móstoles, Madrid.

Recibido: Julio 1996

Aceptado: Marzo 1997

Tabla I

Fecha Situación clínica:	26.9.91 Asintomático	10.10.91 Asintomático Inicio tto. con Fe oral	26.10.91 Comienzo crisis vasooclus. M.S.D.	4.11.91 Ingresa por S.T.A. severo	28.11.91 Dolores óseos erráticos	9.11.92 Asintomático
	Bazo: 9 cm	Bazo: 10cm	Bazo: 10cm	Bazo: 12cm	Bazo: 11cm	No bazo
Hemograma:						
Leucocitos /mm ³ (*)	18.893	18.263	16.100	18.161	15.701	16.040
Hb (g/dl)	5,0	5,3	7,3	7,2	6,5 (**)	8,1
Hcto. (%)	17,9	17,9	24,4	23,2	28,0	27,1
HCM (pg)	20,3	19,9	23,9	27,9	30,0	22,3
CHCM (g/dl)	27,8	24,8	29,9	31,0	28,0	29,8
VCM (fl)	73,2	66,8	79,9	89,9	93,5	74,8
ADE (%)	39	37	36,7	40,7	28,7	25,5
Retics.(%)	27	17	-	-	27	8
Eritrobl. (/100 leuc.)	12	14	6	74	52	2
Hb F (%)						0,5
Bioquímica:						
Bilirr. T. (mg/dl)	2,3	0,6	0,5	2,19		2,4
GOT/GPT (UI/L)	51/14	59/9	35/16	59/10		51/23
LDH (UI/L)	1.670	-	1.640	-		1.209
Pt. T (g/dl)	8,3	-	6,3	7,7		7,12
Alb (g/dl)	4,0	-	2,64	3,3		4,3
Fe (µg/dl)	-	44	-	43		71
Ferritina (ng/ml)	-	25,1	-	187		56
Ig G	-	-	-	3.306		2.110
Ig M	-	-	-	260		113
Ig A (mg/dl)	-	-	-	215		169
Haptoglob (mg/dl)	-	10	-	-		23,2

M.S.D.: miembro superior derecho; S.T.A.: síndrome torácico agudo. *Leucocitos corregidos, descontando los eritroblastos.
 **Trasfundido el día 8.11.91

ses.

Durante los 4 años siguientes ha sido ingresado en 3 ocasiones más: por una crisis vasooclusiva del pie derecho en febrero del 92, un síndrome torácico agudo con infiltrados pulmonares bilaterales en abril del 92 y una crisis aplásica por parvovirus en junio del 94. Entre dichos episodios ha estado básicamente asintomático, presentando de forma ocasional dolores lumbares de horas de evolución que no le han impedido realizar una actividad física normal. Las pruebas de función respiratoria muestran un ligero patrón restrictivo.

Discusión

La mutación que dió origen a la Hb S surgió de forma independiente en 4 lugares diferentes de Africa, dando lugar a los diferentes haplotipos genéticos y se expandió gracias al efecto parcialmente protector que tiene esta hemoglobina frente a la malaria por *P. falciparum*⁽¹⁾. Así, en Africa y en otros lugares donde existe endemia de paludismo por *P. falciparum* con una mortalidad importante, sobreviven mejor los portadores de Hb

S (Hb AS) que los individuos normales (Hb AA), seleccionándose, por tanto, los individuos con dicha mutación⁽²⁾. Eso explica que el número de portadores sea mucho mayor en Africa, alrededor del 30% en algunas zonas⁽³⁾ frente al 8% de la población negra americana⁽⁴⁾.

Existe la creencia común, aunque errónea, de que esa protección es completa. Parece ser que en países donde existe endemia de *P. falciparum* la incidencia de parasitación es igual en personas sanas con Hb AA que en aquellas con Hb S (tanto AS como SS) variando sólo la severidad⁽⁵⁾. El efecto protector se debe a la limitación en la parasitemia y se han implicado varios mecanismos: se ha sugerido que la Hb S se metaboliza mal por el parásito o se producen derivados tóxicos para su metabolismo, que las células parasitadas "falciforman" más fácilmente y son eliminadas de la circulación por el bazo, que la pérdida de potasio durante el proceso de "falciformación" produce un ambiente adverso para el parásito y que la rigidez de la membrana inhibe la invasión del parásito^(2,4-6). Además, los hematíes con Hb S tienen una menor capacidad de formar rosetas al unirse a



Figura 1. Crisis vasooclusiva de miembro superior derecho. **A)** Aumento de densidad ósea del 3^{er} dedo de mano derecha. **B)** Periostitis de húmero derecho.

los hematíes parasitados, que parece ser un mecanismo importante en la patogenia de la malaria cerebral⁽⁷⁾. Eso no quiere decir que no se hayan descrito casos de paludismo por *P. falciparum* graves y formas cerebrales en personas con Hb SS y AS, pero la incidencia es mucho menor que en aquéllos con Hb AA, siendo en los portadores más frecuente la parasitemia asintomática⁽⁸⁾. En pacientes con drepanocitosis, sin embargo, una baja parasitación puede acentuar la hemólisis e incrementar los cuadros de vasooclusión^(1,3,5), siendo la parasitación por *P. falciparum* en África, la principal causa de morbilidad en pacientes con anemia falciforme⁽³⁾. Por ello, es práctica común en el trópico hacer profilaxis de por vida con cloroquina a los homocigotos (Hb SS). Esto fue lo que ocurrió en nuestro paciente. A pesar de tener una parasitemia muy baja, presentó múltiples episodios de vasooclusión y un síndrome torácico agudo severo, no llegando nunca a estar asintomático salvo después de tratado su paludismo. Es interesante el hecho de que este problema sólo se pusiera de manifiesto al corregirse la anemia ferropénica tras el tratamiento con hierro, posiblemente al aumentar la concentración eritrocitaria de la hemoglobina (CHCM), lo que favorecería la polimerización de la Hb S⁽⁹⁾. De hecho, se ha propuesto incluso el intentar provocar una ferropenia como forma

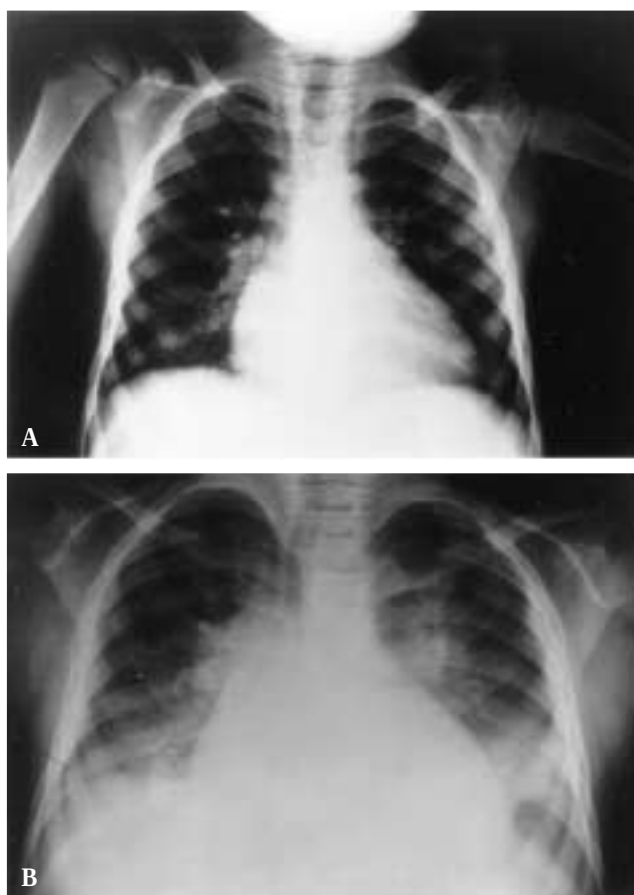


Figura 2. Síndrome torácico agudo. **A)** Radiografía de tórax al ingreso. **B)** Idem a las 48 horas (portátil).

de tratamiento^(9,10).

La esplenomegalia, frecuente en la anemia falciforme, es moderada y transitoria. Aparece en los primeros años, aunque es funcionalmente incompetente ya a los 3-4 meses de edad, y existe el riesgo de producirse una anemia severa por secuestro esplénico agudo o un hiperesplenismo crónico, en los primeros 5 años^(4,11,12). Posteriormente, el bazo se fibrosa y atrofia debido a los múltiples infartos y desaparece el riesgo de secuestro, muy raro a partir de los 10 años⁽¹¹⁾. La persistencia de esplenomegalia se ha relacionado con la coexistencia de α -talasemia y altos niveles de Hb F^(12,13). Sin embargo, en enfermos africanos donde este hallazgo es más frecuente que en los americanos, está estrechamente relacionado con la parasitación por *P. falciparum*, existiendo una correlación directa entre el tamaño del bazo y el título de anticuerpos Ig G frente al parásito⁽¹⁴⁾. En nuestro paciente, llamó la atención desde el primer momento la llamativa esplenomegalia, inicialmente achacada a un secuestro crónico al acompañarse de una anemia marcada, con incremento de la reticulocitosis y ser tan bien tolerada. Sólo cuando se hizo más patente la ferropenia concomitante (Tabla I) y tras la rápida mejoría de su anemia por el tratamiento con hierro oral, la persistencia de esa gran esplenomegalia no tenía justificación aparente

hasta que se confirmó su paludismo y de hecho desapareció tras el tratamiento del mismo, mejorando también los datos de hemólisis y la hipergammaglobulinemia. La ferropenia se achacó a las epistaxis y a las probables pérdidas urinarias de hierro por la hemólisis intravascular⁽¹⁰⁾, acentuada por su paludismo, aunque no se comprobó.

En España estamos viendo con más frecuencia pacientes con drepanocitosis, por la creciente inmigración, tanto de origen africano, como centroamericano, aunque hay que tener también presentes los casos descritos en blancos españoles^(15,16). Debemos, pues, irnos familiarizando con este problema. Ante cualquier paciente con drepanocitosis en el que exista un recrudecimiento de su enfermedad, hay que descartar la parasitación por *P. falciparum* si se ha viajado a un país endémico.

Bibliografía

- 1 Nagel RL, Fleming AF: Genetic epidemiology of the beta S gene. *Baillieres Clin Haematol*, 1992; **5**:331-365.
- 2 Nagel RL, Roth EF: Malaria and red cell genetic defects. *Blood*, 1989; **74**:1213-1221.
- 3 Ohene-Frempong K, Nkrumah FK: Sick cell disease in Africa. En Embury SE, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH, eds: Sick cell disease: basic principles and clinical practice. Nueva York: Raven Press Ltd, 1994; págs. 423-435.
- 4 Platt OS, Dover GJ: Sick cell disease. En Nathan DG, Oski FA, eds: Hematology of infancy and childhood, 4ª ed. Filadelfia: Wb Saunders Co, 1993; págs. 732-782.
- 5 Stevenson MM: Malaria: host responses to infection. Boca Ratón (Florida): CRC Press Inc, 1989; págs. 147-161.
- 6 Beauvais P, Beauvais B: Drépanocytose et paludisme. Données actuelles. *Arch Fr Pédiatr*, 1989; **43**:279-282.
- 7 Carlson J, Nash GB, Gabutti V, Al-Yaman F, Wahlgren M: Natural protection against severe plasmodium falciparum malaria due to impaired rosette formation. *Blood*, 1994; **84**:3909-3914.
- 8 Gendrel D, Kombila M, Nardou M, Gendrel C, Djouba F, Richard-Lenoble D: Protection against plasmodium falciparum malaria in children with hemoglobin S. *Pediatr Infect Dis J*, 1991; **10**:620-621.
- 9 Charache S: Advances in the understanding of sickle cell anemia. *Hosp Pract*, 1986; **21**:173-190.
- 10 Castro O, Poillon WN, Finke H, Massac E, Kim BC: Improvement of sickle cell anemia by iron-limited erythropoiesis. *Am J Hematol*, 1994; **47**:74-81.
- 11 Serjeant GR, Serjeant BE: Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican cohort study. *Blood Rev*, 1993; **7**:137-145.
- 12 De Ceulaer K, Serjeant GR: Acute splenic sequestration in Jamaican adults with homozygous sickle cell disease: a role of alpha thalassemia. *Br J Haematol*, 1991; **77**:563-564.
- 13 Higgs DR, Aldridge BE, Lamb J, Clegg JB, Weatherall DJ, Hayes RJ, Grandison Y, Lowrie Y, Mason K, Serjeant BE, Serjeant GR: The interaction of alfa-thalassemia and homozygous sickle-cell disease. *N Engl J Med*, 1982; **306**:1441-1446.
- 14 Adekile AD, McKie KM, Adeodu OO, Sulzer AJ, Liu J-S, McKie VC, Kutlar F, Ramachandran M, Kaine W, Akenzua GI, Okolo AA, Asindi AA, Obinyan EA, Ogala WN, Ibrahim M, Huisman THJ: Spleen in sickle cell anemia: comparative studies of nigerian and US patients. *Am J Hematol*, 1993; **42**:316-321.
- 15 Merino Alonso de Ozalla R, González Iglesias MJ, Alberto Alonso MJ, Romero Vázquez-Gulias D, Fernández Rañada JM: Drepanocitosis en dos niñas españolas de raza blanca. *An Esp Pediatr*, 1989; **31**:470-472.
- 16 Pablos JM, Cano R, Luna A: Hemoglobina S heterocigota. Estudio de tres familias españolas. *Rev Clin Esp*, 1986; **178**:46-50.