

Caso clínico

Crisis vaso-oclusivas, una complicación frecuente de la drepanocitosis

M. GONZÁLEZ SÁNCHEZ, J. MAYORDOMO COLUNGA, E. LARREA TAMAYO, S. GONZÁLEZ MUÑIZ*,
A. SARRIEGO JAMARDO

*Servicio de Pediatría. *Servicio de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España*

Presentado de forma parcial como comunicación póster en la Reunión de Primavera de la Sociedad Cántabro-Astur-Castellano-Leonesa (Salamanca, 24 y 25 de abril de 2009: "Crisis vaso-oclusivas, una complicación frecuente de la drepanocitosis"), donde obtuvo el premio a la mejor comunicación póster.

RESUMEN

Introducción: Existen diferentes formas clínicas de drepanocitosis, siendo la homocigosis la más grave. Es especialmente frecuente en la raza negra. Los actuales movimientos migratorios hacen que su manejo sea cada vez más frecuente en nuestro ámbito. Presentamos dos casos de crisis vaso-oclusivas en niños afectados de drepanocitosis homocigota.

Caso clínico 1: Paciente con drepanocitosis homocigota, que acude por cuadro febril, asociando dolor lumbar y en ambas rodillas, que no responde a analgesia oral. En la analítica, se objetivan anemia, leucocitosis con neutrofilia y elevación de los niveles de proteína C reactiva. Se instaura hidratación intravenosa abundante y tratamiento intravenoso con cefotaxima y morfina, con mejoría rápida.

Caso clínico 2: Paciente con drepanocitosis homocigota, alérgico a cefalosporinas, consulta por fiebre y dolor óseo de 24 horas de evolución. Se realiza analítica, observándose anemia, leucocitosis y elevación de los reactantes de fase aguda. Se instaura cloruro mórfico y se cubre con clindamicina intravenosa. Ante la persistencia de la fiebre tras 48 horas, se solicitan pruebas de imagen, que resultan com-

patibles con síndrome torácico agudo. Se añade azitromicina oral, con buena evolución posterior.

Conclusiones: La drepanocitosis es un problema emergente en nuestro medio, que obliga a conocer sus complicaciones, ya que su pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento precoz. Las complicaciones agudas más frecuentes son las crisis de dolor vaso-oclusivo óseo, que suelen requerir tratamiento analgésico agresivo. Otra complicación frecuente es el síndrome torácico agudo causante, en ocasiones, de hipoxemia refractaria.

Palabras clave: Drepanocitosis homocigota; Crisis vaso-oclusivas; Movimientos migratorios; Síndrome torácico agudo.

ABSTRACT

Introduction: There are different clinical forms of drepanocytosis, the most severe being homozygosis. It is especially frequent in the black race. The current migratory movements have caused its management to be increasingly more frequent in our setting. We present two cases of vaso-occlusive crises in children suffering from homozygous drepanocytosis.

Correspondencia: María González Sánchez. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España
Correo electrónico: marutxi_5@hotmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Clinical case 1: Patient with homozygous drepanocytosis who came due to fever symptoms, with associated lumbar pain and pain in both knees, who did not respond to oral analgesics. In the laboratory analyses, anemia, leukocytosis with neutrophilia and elevation of the C-reactive protein levels were observed. Abundant intravenous hydration and intravenous treatment with cefotaxime and morphine were established, with rapid improvement.

Clinical case 2: Patient with homozygous drepanocytosis, allergic to cephalosporins, consulted due to fever and bone pain of 24 hours evolution. Laboratory analyses were performed, observing anemia, leukocytosis and elevation of the acute phase reactants. Morphine sulfate was established and covered with intravenous clindamycin. Due to the persistence of fever after 48 hours, imaging tests were requested. They were consistent with the acute thoracic syndrome. Oral erythromycin was added, with good subsequent evolution.

Conclusions: Drepanocytosis is an emerging problem in our setting, which makes it necessary to know its complications, since its prognosis depends on early diagnosis and treatment. The most frequent acute complications are bone vaso-occlusive pain crisis, which generally requires aggressive analgesic treatment. Another frequent complication is the acute forensic syndrome, sometimes causing refractory hypoxemia.

Key words: Homozygous drepanocytosis; Vaso-occlusive crises; Migratory movements. Acute thoracic Syndrome.

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes o drepanocitosis puede manifestarse de diferentes formas clínicas, siendo la homocigosis la más grave⁽¹⁾. Esta situación es especialmente frecuente en la raza negra. Los actuales movimientos migratorios hacen que el manejo de estos pacientes sea cada vez más frecuente en nuestro medio. Presentamos dos episodios de crisis vaso-oclusivas en dos niños afectados de drepanocitosis homocigota, uno de ellos se complica presentando un síndrome torácico agudo.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niño de 12 años, natural de Guinea Ecuatorial, que acude a Urgencias por cuadro febril de pocas horas de evolución, con dolor de intensidad progresiva a nivel lumbar y en ambas rodillas, que no cede con ibuprofeno oral. El paciente había sido diagnosticado de drepanocitosis homocigota y esplenectomizado a los 4 años en su país de origen, debido a una esplenomegalia gigante. Presenta afectación del estado gene-

TABLA I. DATOS ANALÍTICOS

	Caso 1	Caso 2
Hemoglobina (g/dl)	7,6	7,3
Hematocrito	23,0%	21,7%
Leucocitos/mm ³	20.100	10.000
Neutrófilos/mm ³	15.400 (76,6%)	5.700 (57%)
PCR (mg/dl)	2,20	29,63

PCR: proteína C reactiva.



Figura 1. Radiografía de tórax.

ral debido al dolor, que sitúa en grado 8/10 según escala verbal numérica, sin tumefacción ni derrame a nivel articular. El resto de la exploración física resulta normal. Los datos analíticos se muestran en la tabla I (caso 1). Ante la sospecha de crisis vaso-oclusiva, se instaura hidratación intravenosa abundante (1,5 necesidades basales), antibioterapia intravenosa de amplio espectro (cefotaxima, 150 mg/kg/día) y tratamiento analgésico intravenoso (morfina, 0,1-0,2 mg/kg/dosis). El paciente evoluciona favorablemente, lo que permite reducir la analgesia a partir de las 12 horas. La fiebre desaparece en 48 horas, sin complicaciones.

Caso 2

Niño de 9 años, nacido en Angola, con drepanocitosis homocigota de base; consulta por cuadro febril y dolor óseo generalizado de 24 horas de evolución. La exploración físi-



Figura 2. TAC de tórax: lesión intersticio-alveolar en lóbulo inferior derecho.



Figura 3. TAC de tórax: lesión intersticio-alveolar en lóbulo inferior izquierdo.

ca es anodina. Los resultados de la analítica se muestran en la tabla I (caso 2). La radiografía de tórax no revela patología aguda. Recibe clindamicina intravenosa (40 mg/kg/día), ante sospecha de alergia a cefalosporinas. Durante las primeras 24 horas, la evolución es satisfactoria, cede el dolor y permanece afebril. Posteriormente presenta fiebre y dolor centrotorácico y en costado derecho, apreciándose hipoventilación en base derecha. Se realiza radiografía de tórax (Fig. 1) y tomografía computarizada (TC) pulmonar (Figs. 2 y 3), donde se observan dos nuevas lesiones parenquimatosas, compatibles con síndrome torácico agudo. Se restringen los líquidos y se asocia azitromicina oral. Precisa oxigenoterapia suplementaria durante las primeras 24 horas, presentando en la gasometría arterial una presión parcial de oxígeno de 65 mmHg. La fiebre y el dolor desaparecen en 48 horas, siendo dado de alta a los 15 días.

DISCUSIÓN

La hemoglobina S se debe a una mutación puntual en el sexto codón del gen que codifica la cadena β de la globina A⁽²⁾. Si la mutación afecta a los dos alelos del gen, aparece la forma más grave de drepanocitosis⁽¹⁾, como en los pacientes presentados. Esta mutación confiere un factor protector frente al paludismo⁽³⁾; así, esta mutación aparece especialmente en la raza negra originaria de zonas de paludismo endémico. La drepanocitosis es un problema emergente en nuestro medio, debido a los nuevos movimientos migratorios⁽⁴⁾.

Fundamentalmente en situación de hipoxia, la solubilidad de la hemoglobina S disminuye y se produce su polimerización⁽⁵⁾. Esto produce un cambio de forma del hematíe, que adquiere forma de hoz, característica de esta enfermedad⁽⁶⁾. Estas células falciformes producen obstrucción de los vasos sanguíneos que, a largo plazo, conllevan una disfunción de los órganos afectados y disminución de la supervivencia (48-58 años en mujeres y 42-53 años en hombres)⁽⁷⁾. A nivel esplénico, estos infartos repetidos conducen a una "autoesplenectomía", que explica la susceptibilidad de estos pacientes frente a infecciones producidas por organismos encapsulados⁽⁶⁾. En otros casos, se debe a la realización de esplenectomía electiva, como en el primer paciente, con el fin de reducir la hemólisis precoz de hematíes alterados, que conlleva a un estado de anemia hemolítica crónica⁽⁶⁾.

Las complicaciones agudas son diversas, siendo las más frecuentes las crisis de dolor vaso-oclusivo óseo⁽⁸⁾ y el síndrome torácico agudo⁽⁵⁾, que aparecieron en los pacientes presentados. El pronóstico depende de un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

La obstrucción de los vasos sanguíneos en la médula ósea produce infartos óseos, desencadenando crisis de dolor vaso-oclusivo. El tratamiento incluye reposo, analgesia, hidratación y antibioterapia⁽⁶⁾. El número de zonas dolorosas y su ubicación son variables: zona lumbar (48,6%), fémur (29,5%) y rodilla (20,8%)⁽⁹⁾.

La analgesia se debe instaurar de manera precoz y agresiva, usando dosis pautadas regularmente, sin esperar a que

reaparezca el dolor. Si el dolor es leve, se puede intentar el manejo domiciliario con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos⁽¹⁾, pero si persiste o aumenta de intensidad, el tratamiento de elección son los opioides^(10,11), vía oral o intravenosa. En ambos pacientes se administró morfina intravenosa, pautada inicialmente de forma regular y disminuyéndose progresivamente.

La hidratación es parte fundamental del tratamiento, ya que la deshidratación aumenta la viscosidad sanguínea, promoviendo y manteniendo la formación de eritrocitos falciformes⁽¹²⁾. La anomalía renal más frecuente en estas personas es la hipostenuria⁽¹³⁾. Se produce por hipoxia de los túbulos renales en la médula renal hipertónica por oclusión de los vasos sanguíneos. Esta incapacidad para concentrar la orina contribuye a la deshidratación. En ambos pacientes se pautó sueroterapia que aportaba 1,5 las necesidades basales, según las recomendaciones actuales para niños y adolescentes con este trastorno⁽¹⁾.

El diagnóstico diferencial entre osteomielitis y estas crisis es complicado, especialmente si aparece fiebre. El diagnóstico de osteomielitis es más probable si hay fiebre y dolor óseo de varios días de evolución, leucocitosis importante, inflamación y dolor de localización única⁽⁸⁾. La ecografía podría ser la técnica de elección para realizar el diagnóstico diferencial⁽¹⁴⁾. La *Salmonella no typhi* es el germen más frecuente responsable de osteomielitis en estos pacientes⁽¹⁵⁾. Hasta descartar la presencia de osteomielitis o artritis séptica, es conveniente asociar empíricamente antibioterapia de amplio espectro⁽¹⁶⁾: en el primer caso se pautó cefotaxima intravenosa y, en el segundo paciente, clindamicina ante la sospecha de alergia a cefalosporinas.

La principal causa de muerte de estos pacientes es el síndrome torácico agudo⁽¹⁷⁾ que supone, además, la segunda causa de ingreso⁽⁵⁾. Se define como la aparición de un infiltrado pulmonar que afecte al menos a un segmento completo, sin ser una atelectasia asociando, además, uno de los siguientes: fiebre, síntomas respiratorios (tos/taquipnea), dolor torácico o sibilancias⁽⁵⁾. En el segundo paciente, ante la presencia de fiebre y dolor torácico brusco, se sospecha esta complicación y se confirma mediante TC pulmonar (Fig. 2). Como en este paciente, en la mayoría de los casos aparece en las primeras 24-72 horas tras una crisis vaso-oclusiva, asociando fiebre y leucocitosis. Suele asociar una disminución del recuento plaquetario; si es menor de 200.000/mm³, es un factor de riesgo independiente para manifestaciones más graves, aumento del riesgo de complicaciones neurológicas y de necesidad de ventilación mecánica⁽⁵⁾. Se debe especialmente a infecciones, sobre todo por bacterias atípicas y virus (*Chlamydia*, 7,2%, *Mycoplasma*, 6,6%, y los virus, 6,4%, en par-

ticular el virus sincitial respiratorio)⁽¹⁷⁾. Otras veces se produce por una trombosis *in situ* o por un embolismo graso, debido al edema y necrosis en la médula ósea durante las crisis vaso-oclusivas. El tratamiento incluye antibioterapia de amplio espectro, asociando un macrólido oral o intravenoso^(16,17), (en el paciente 2 se añadió azitromicina oral).

En conclusión, se refieren dos de las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con drepanocitosis homocigota, que es una patología emergente en nuestro medio por los movimientos migratorios desde zonas con paludismo endémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003; 120(5): 744-52.
2. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000; 342(25): 1904-7.
3. Aidoo M, Terlouw DJ, Kolczak MS, McElroy PD, ter Kuile FO, Kariuki S, et al. Protective effects of the sickle cell gene against malaria morbidity and mortality. *Lancet*. 2002; 359(9314): 1311-2.
4. García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Bravo CR, Galarón GP, Beléndez BC. Sickle cell disease: registry of the Spanish Society of Pediatric Hematology. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(1):78-84.
5. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2254-65.
6. Roseff SD. Sickle cell disease: a review. *Immunohematology*. 2009; 25(2): 67-74.
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994; 330(23): 1639-44.
8. Berger E, Saunders N, Wang L, Friedman JN. Sickle cell disease in children: differentiating osteomyelitis from vaso-occlusive crisis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163(3):251-5.
9. Serjeant GR, Ceulaer CD, Lethbridge R, Morris J, Singhal A, Thomas PW. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *Br J Haematol*. 1994; 87(3): 586-91.
10. Stinson J, Naser B. Pain management in children with sickle cell disease. *Paediatr Drugs*. 2003; 5(4): 229-41.
11. Richard RE. The management of sickle cell pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(4): 295-7.
12. Diejomaoh FM, Abdulaziz A, Adekile AD. Anemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999; 65(3): 299-301.
13. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1990; 150(3): 501-4.
14. Mosqueda PR, Guillén FG, González Granado LI, Negreira CS, Giangaspro CE. Difficult differential diagnosis of bone infarction and osteomyelitis in a girl with drepanocytosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(1): 99-100.
15. Burnett MW, Bass JW, Cook BA. Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease. *Pediatrics*. 1998; 101(2): 296-7.
16. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs*. 2001; 3(11): 793-801.