

Ateneo de residentes de clínica pediátrica HNRG

SECCIÓN A CARGO DE **LUIS MAMMI (CODEI)**

AGUSTINA SANTONI^a, LUISINA LOSI^b, PILAR TORTEROLA^c

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Datos personales

Nombre y apellido: J. A.
Edad: 13 meses.
Procedencia: Provincia de Buenos Aires.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de sexo masculino, de 13 meses de edad, previamente sano, que comienza 72 horas previas a la consulta con registros febriles asociados a catarro de vía aérea superior. En las últimas 24 horas agrega palidez generalizada por lo que concurre a Servicio de emergencias de HNRG.

Se lo evalúa afebril, taquicárdico, taquipnéico, con palidez mucocutánea generalizada, hepatoesplenomegalia y adenopatías a nivel cervical, retroauricular y axilar. Se realiza hemograma que informa hemoglobina (Hb) 4.9 gr/dL, leucocitosis a predominio linfocitario y plaquetopenia (91000/mm³), por lo que se decide su internación para transfusión de glóbulos rojos y diagnóstico.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Perinatólogico sin particularidades.
- Vacunas completas para la edad.
- Desarrollo neuromadurativo acorde a edad.
- Buen progreso pondoestatural.
- Alimentación completa y variada acorde a edad. Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses.
- No realizó profilaxis con hierro.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Sin antecedentes de relevancia.
- Único hijo.

EXAMEN FÍSICO AL INGRESO A SALA DE INTERNACIÓN

Paciente eutrófico, en regular estado general, vigil, reactivo, hemodinámicamente compensado. Afebril. Presenta palidez mucocutánea generalizada. Taquicárdico (160 latidos/min), soplo sistólico de intensidad 3/6. Taquipnéico (40 respiraciones/minuto). Buena mecánica ventilatoria, buena entrada de aire bilateral, saturación de oxígeno 98% a aire ambiente.

Se palpan múltiples adenopatías en región cervical, retroauricular, y axilar derecha en rango no adenomegálico, duroelásticas, no adheridas a planos profundos.

Abdomen blando, depresible e indoloro, hígado y bazo aumentados de tamaño.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS INICIALES

- Hemograma: Glóbulos blancos 25000 (1% metamielocitos / 9% neutrófilos en cayado / 19% neutrófilos segmentados / 63% linfocitos / 7% monocitos / 1% eosinófilos) Hb 4.9 gr/dL, Hto 18.5% (VCM 75fl/HCM 23pg / CHCM 30 gr/dL) plaquetas 91000/mm³, reticulocitos 17%. Anemia normocítica normocrómica, regenerativa (según valores de referencia acorde a edad),¹ plaquetopenia, leucocitosis con desviación a la izquierda.
- Frotis: formas inmaduras de serie eritroide, policromatofilia, células target, esquistocitos y eliptocitos. Linfocitos reactivos.
- Química: Cr 0.26 mg/dL, BT 0.77 mg/dL, BD 0.31 mg/dL, GPT 12 U/L, GOT 39 U/L, PT 7.6, albúmina 4.3 g/dL, LDH 1100 U/L (elevada), PCR 43 mg/L (elevada).

a. Jefa de residentes de Clínica Pediátrica Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG).

b. Residente de tercer año de Clínica Pediátrica de HNRG.

c. Residente de segundo año de Clínica de Pediátrica de HNRG.



- Orina completa: dentro de límites normales. Sin hemoglobinuria.
- Rx tórax: Sin signos de insuficiencia cardiaca. Índice cardiotorácico menor a 0.5. Parénquima pulmonar dentro de límites normales.
- Valoración cardiológica, con electrocardiograma y ecocardiograma que informa dilatación de cavidades derechas, compatible con anemia aguda.
- Ecografía abdominal: hígado y bazo aumentados de tamaño heterogéneos.

Planteos diagnósticos iniciales

- Síndrome anémico.
- Crisis hemolítica.
- Síndrome mononucleosiforme.

EVOLUCIÓN CLÍNICA DURANTE LA INTERNACIÓN

Paciente que ingresa con anemia con requerimientos transfusionales asociada a un catarro de vía aérea superior. Se realiza una transfusión de glóbulos rojos (TGR) a 10ml/kg con buena respuesta. Por las características de la anemia: normocítica normocrómica, regenerativa, con formas de hemólisis en el frotis y con LDH aumentada se asume como de causa hemolítica. Presenta además, leucocitosis con linfocitos reactivos, y plaquetopenia. Debido al antecedente del síndrome febril, fauces congestivas, adenopatías y la presencia hepatoesplenomegalia con parámetros de laboratorio compatibles con síndrome mononucleosiforme (leucocitosis con linfocitos reactivos) se solicitan serologías virales: HIV no reactivo, citomegalovirus (CMV) IgM positiva y Epstein Barr Virus (EBV) IgM anti VCA negativa. Se solicita reacción en cadena de polimerasa (PCR) CMV negativa, parvovirus B19 negativa y EBV positiva, con carga viral: 3642 copias, confirmándose el diagnóstico de infección aguda por EBV.

A fin de categorizar la anemia hemolítica se solicita prueba de Coombs que es negativa, descartando autoinmunidad relacionada a primoinfección por EBV como causa de anemia.

Para evaluar anemias hemolíticas hereditarias se decide estudiar a los padres con hemograma y electroforesis, la del niño se posterga por haber recibido transfusión de glóbulos rojos.

El paciente evoluciona favorablemente, se realiza nuevo laboratorio con GB21000 mm³ (26%N/59%L/12%M/3%Eo/0%B) Hb 9.7 gr/dL, Hto 28% (VCM 79 fl/HCM 26 pg/CHCM 33 gr/dL) plaque-

tas 104000/mm³. Con Hb y recuento plaquetario mejorados respecto a valores iniciales, se otorga el egreso hospitalario en tratamiento con ácido fólico 1 mg /día y seguimiento ambulatorio en hematología.

En controles posteriores se recibe resultado de la electroforesis de los padres que informa presencia de HbS/HbA/HbA2 con test de scikling positivo, con hemogramas normales (madre Hb 14 gr/dL/ Hto 38%, VCM 79 fl/ HCM 28pg/ CHCM 36.5gr/dL y padre Hb 14.1mg/dL/ Hto 40%, VCM 79fl/ HCM 27pg/ CHCM 34gr/dL) lo que determina que ambos padres son portadores de rasgo falciforme, condición habitualmente benigna y asintomática. Luego de tres meses de la TGR se realiza estudio de electroforesis en el niño que evidencia presencia de HbS/HbA2/HbF, confirmando el diagnóstico de Drepanocitosis. Dado que la asplenia funcional secundaria a infartos esplénicos es factor predisponente de infecciones por gérmenes capsulados, se inicia profilaxis con amoxicilina 250mg/día.

Diagnóstico final: crisis drepanocítica desencadenada por una infección aguda por EBV.

DISCUSIÓN

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse en: 1) celulares, debidas a anomalías intrínsecas de la membrana, de las enzimas o de la hemoglobina; o, 2) extracelulares, secundarias a anticuerpos, factores mecánicos o factores plasmáticos.

En el caso planteado, se pensó inicialmente en una anemia hemolítica autoinmune secundaria a la infección por el virus Epstein-Barr (EBV).

El EBV, pertenece al grupo Herpesvirus, agente causal de la mononucleosis infecciosa (MI), y se manifiesta clínicamente con fiebre, presente en el 87% de los casos y faringoamigdalitis. También es característica la presencia de linfadenopatías, hepatomegalia (15-25%) y esplenomegalia (50-75%). En el laboratorio se observa leucocitosis, con linfocitosis y presencia de más del 10% de linfocitos atípicos en la sangre periférica. Presenta plaquetopenia el 50% de los casos, como ocurrió con nuestro paciente, que podía deberse tanto a la primoinfección por EBV como secundaria a secuestro esplénico.

La anemia hemolítica autoinmune causada por este agente, es una complicación infrecuente, pero que debe tenerse en cuenta. En nuestro caso se descartó con la prueba de Coombs negativa.²

El diagnóstico de MI suele confirmarse mediante pruebas serológicas: Anticuerpos heterófi-

los (presentes solo en el 50% de los menores de 4 años) y específicos: anti-antígeno de cápside viral (VCA) y anti antígeno nuclear (EBNA).³

En nuestro caso los anticuerpos fueron negativos. Por la alta sospecha diagnóstica, se decide investigar EBV y CMV por métodos directos con técnica de PCR que resulta positiva para EBV. Éste método no está recomendado para uso de rutina.^{3,4}

Mediante la técnica de electroforesis, se diagnostica a ambos padres como portadores de la hemoglobinopatía. En controles posteriores se confirma el diagnóstico con electroforesis del paciente (que debió ser diferida por la TRG) que evidencia presencia de HbS/HbA2/HbFetal (HbF), permitiendo el diagnóstico de crisis hemolítica desencadenada por la infección por EBV.

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía caracterizada por la presencia de Hb S que resulta de una mutación puntual (sustitución de ácido glutámico por valina) en la posición 6 de la cadena beta globina. Ésta, condiciona un cambio en la conformación del tetrámero de hemoglobina de forma que en el estado desoxigenado, las moléculas de HbS pueden interactuar entre sí formando polímeros rígidos que dan al eritrocito la característica forma de hoz.

La mayor parte de los casos inician los síntomas después de los 6 meses debido a que las cifras altas de Hb fetal interfieren en la inducción de drepanocitosis.⁵

La enfermedad se caracteriza por: anemia hemolítica, crisis vaso oclusivas doloras, y predisposición a infecciones severas. Otras manifestaciones clínicas son el síndrome torácico agudo (STA), el accidente vascular encefálico, el priapismo, la necrosis aséptica del fémur, úlceras maleolares y otras.^{5,6}

En el niño pequeño (generalmente entre los 6 meses y los 2 años) es frecuente la crisis de secuestro esplénico, que se presenta con aumento rápido del tamaño del bazo, dolor en hipocondrio izquierdo y una disminución de la Hb de al menos 2 g/dl respecto a la Hb basal. El secuestro puede desencadenarse por fiebre, bacteriemia o infecciones virales; como en el caso de nuestro paciente que luego de una primoinfección por EBV presentó una crisis de anemia hemolítica y plaquetopenia. Dos tercios de los pacientes pueden tener episodios recurrentes de secuestro esplénico.^{5,7}

Otra complicación es la crisis aplásica selectiva de la serie eritroide, asociada a infección por parvovirus B19.⁶ En nuestro caso la PCR para parvovirus fue negativa.

Como hallazgos en el hemograma podemos encontrar anemia normocítica normocrómica, moderada-severa y en el frotis se evidencian drepanocitos, células rojas nucleadas y reticulocitos.

El diagnóstico se realiza por electroforesis, donde se evidencia predominio de Hb S; y se puede observar el fenómeno de sickling (turbidez evidenciada en una gota de sangre colocada en un portaobjetos, que al sufrir desoxigenación, se torna turbia por la formación de células anormales en forma de hoz). En el caso descrito ambos padres presentaron test positivo, por lo que se los consideró como portadores asintomáticos. En el caso del paciente se confirmó el diagnóstico por la presencia de HbS. Por otro lado, la caída de la HbF es más lenta en lactantes con drepanocitosis respecto a lactantes sanos, con niveles promedio de HbF 20% al año de vida, como se observó en nuestro caso. El estudio de los padres es de gran utilidad a fin de llegar al diagnóstico de certeza sin tener que acudir a estudios moleculares más complejos.^{8,9}

Con respecto al tratamiento, existen diversas opciones de acuerdo a la situación clínica del paciente. En primer lugar se describe la hidroxiurea, un fármaco mielosupresor que consigue reducir la frecuencia de episodios dolorosos de forma eficaz. Se asocia con menos episodios de dolor, dactilitis y STA (síndrome torácico agudo), menor frecuencia de hospitalización y menor requerimiento de transfusiones de sangre. En segundo lugar, el trasplante de células madres hematopoyéticas, la única curación de la anemia falciforme (familiar o no) con un HLA compatible. Las indicaciones más frecuentes son: STA a repetición, accidentes cerebrovasculares y la DTC (Doppler transcraneal) anormal.

Por otro lado, transfusiones de hematíes. Se emplean tres métodos para la transfusión en pacientes con anemia falciforme; la eritrocito aféresis automatizada, exanguinotransfusión parcial manual y la transfusión simple, siendo la primera el método de elección.⁶

Se sugiere la administración de ácido fólico a fin de incrementar la eritropoyesis, y como se mencionó previamente, el inicio de profilaxis con penicilinas por el aumento en la incidencia de infecciones por gérmenes capsulados en menores de 5 años. Luego de esta edad se podría suspender la profilaxis a menos que el niño haya sido esplenectomizado o presente antecedente de enfermedad invasiva por neumococo. Es de destacar la relevancia de completar el esquema de inmunizaciones vigente, haciendo hincapié en la vacunación para



gérmenes capsulados. Respecto a la vacunación antineumocócica está indicado además de la vacuna conjugada 13 valente (2-4-12 meses) incluida en el Calendario Nacional de Vacunación del Ministerio de Salud de La Nación, aplicar la vacuna polisacárida 23 valente separada por un año de la última dosis (24 meses), y vacunación antigripal anual.⁸⁻¹⁰

CONCLUSIÓN

Si bien la drepanocitosis es una enfermedad infrecuente, hay que pensarla como diagnóstico diferencial en crisis hemolíticas severas como ocurrió en este caso. Es frecuente la manifestación de la enfermedad luego de alguna intercurencia infecciosa, en este caso secundaria a la infección aguda por EBV.

Es fundamental el diagnóstico temprano con el estudio de electroforesis del paciente y de ambos padres, para poder iniciar un seguimiento adecuado, detectar complicaciones de forma precoz y realizar consejería genética a los padres.^{6,11}

BIBLIOGRAFÍA

1. Kliegman RM, Arvin AM (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*, 20ª ed. Barcelona Elsevier; 2016.P.3466.
2. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, eds. *Red Book 2015: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2015.P.302.
3. Kliegman RM, Arvin AM (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*, 20ª ed. Barcelona Elsevier; 2016.P.1161.
4. De Paschale M., Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol* Feb 12, 2012; 1(1): 31-43. doi: 10.5501.
5. Bello A. Síndromes hematológicos en pediatría. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. México 1998. 47.
6. Kliegman RM, Arvin AM (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*, 20ª ed. Barcelona Elsevier; 2016.P.456.
7. Rezende P, Viana M, Murao M, et al. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2009; 85(2):163-9.
8. Cela E, Cervera A, Diaz de Heredia D, et al. SEHOP-Sociedad Española de hematología y oncología pediátricas. *Enfermedad de células falciformes*. 2010.
9. Buchanan GR, Yawn BP, Ayenfi-Annaan A, et al. Evidence-based management of sickle cell disease. Expert panel report 2014. Guide to recommendations. U.S. department of health and human services. National Heart, Lung and Blood Institute. www.nhlbi.nih.gov
10. Executive Office of Health and Human Services, Massachusetts Department of Public Health Immunization Program. Summary of ACIP Recommended Groups for Vaccination [Internet]. [cited 2013 Feb 13]. Available from: <http://www.mass.gov/eohhs/docs/dph/cdc/immunization/acip-summary-recommended-groups.pdf>.
11. Johnson K, Posner SF, Biermann J, et al. Recommendations to improve preconception health and health care--United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-6):1-23.