

Anemia falciforme: a 110 años de la descripción del primer caso

Sickle cell anemia: 110 years after the description of the first case

Julio D. Fernández Águila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002.19449-443X>

¹Hospital Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jfernandez@gal.sld.cu

Recibido: 17/02/20

Aceptado: 10/05/20

En el año 2020 se cumplen 110 años de que James Herrick, un médico de Chicago, describiera las células falciformes en una muestra de sangre de Walter Clement Noel, estudiante de odontología de Granada que presentaba dolor recurrente y anemia.⁽¹⁾ El término sickle cell anemia se adoptó posterior a ese informe.

La anemia falciforme es el defecto monogénico más común en el mundo, que provoca un trastorno multisistémico con episodios agudos y progresión a la afectación crónica de órganos.

Entre los progresos más significativos en el conocimiento y manejo de esta enfermedad se pueden mencionar:

- *En 1948, Watson sugirió que la escasez de células falciformadas en la sangre de recién nacidos con drepanocitosis se debía a la presencia de la hemoglobina fetal.⁽²⁾*
- *En 1949, Pauling y colaboradores demostraron que la anomalía que causa la enfermedad se encuentra en la molécula de la hemoglobina (Hb).⁽³⁾ Esto permitió formular el concepto de enfermedad molecular.*
- *En ese mismo año, Neel⁽⁴⁾ y Beet⁽⁵⁾, de forma independiente, describieron el patrón de herencia.*

- En 1954, Allison demostró que el efecto protector de los portadores de anemia falciforme contra la malaria explica la alta frecuencia del gen de la HbS en áreas endémicas de paludismo.⁽⁶⁾
- En 1956, Ingram definió que la mutación en la posición seis de la cadena β es la causante de la Hb anormal.⁽⁷⁾
- En 1978 se inició *The Cooperative Study of Sickle Cell Disease* que incluyó más de 4000 individuos, fue la primera investigación multicéntrica en documentar prospectivamente el curso clínico desde el nacimiento hasta la adultez.⁽⁸⁾
- En 1984, observaciones independientes de varios grupos de laboratorios demostraron la existencia de tres haplotipos asociados al gen β -Hb: Benin, Senegal y Bantú (República Centro Africana).⁽⁹⁾
- En 1984 se reportó el primer trasplante de médula ósea en un paciente con anemia falciforme.⁽¹⁰⁾
- En 1986 concluyó el estudio PROPS (*Penicillin Prophylaxis in Sickle Cell Disease Study*), que comprobó que la administración diaria de penicilina oral en niños reducía significativamente la tasa de infección por *Streptococcus pneumoniae* y la mortalidad.⁽¹¹⁾
- En 1995, el estudio MSH (*Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*) demostró la eficacia de la hidroxiurea al disminuir los episodios dolorosos en 50 %.⁽¹²⁾
- En 1997, *The Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP)* evidenció que las transfusiones periódicas pueden prevenir el primer episodio de infarto cerebral en niños susceptibles.⁽¹³⁾ Otros estudios entre 2005 y 2014 (*STOP-2, TWITCH, SWiTCH, SIT*), establecieron las pautas de tratamiento en la prevención primaria y secundaria del infarto cerebral.^(14,15,16,17)
- En 1998, la *Food and Drugs Administration (FDA)* aprobó el uso de hidroxiurea en adultos con episodios recurrentes de dolor. En 2003 se demostró disminución de la mortalidad hasta en el 40 % de los adultos tratados con hidroxiurea⁽¹⁸⁾ y en 2011, mediante el ensayo *BABY-HUG*, la disminución de las crisis dolorosas y la incidencia de síndrome torácico agudo en infantes.⁽¹⁹⁾
- En 2009, se publicó la primera serie de casos de trasplante no mieloablativo con resultados favorables y en 2012, de trasplante haploidéntico.^(20,21)

- *En 2017, el antioxidante L-glutamina (Endari) se convierte en la segunda droga en ser aprobada por la FDA para la reducción de las complicaciones agudas de la anemia falciforme, tanto en adultos como en niños mayores de cinco años.⁽²²⁾*
- *En 2017 se publicaron las evidencias de que Crizanlizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti- P selectina, disminuye el número de crisis en los pacientes tratados.⁽²³⁾*

En países con altos ingresos, la supervivencia de los niños con drepanocitosis ha aumentado en las últimas décadas y la mayoría alcanza la adultez. Sin embargo, en África subsahariana la mortalidad aún es elevada durante la infancia.⁽²⁴⁾ Aunque en los adultos ha aumentado la supervivencia, la expectativa de vida es de 20 a 30 años menor que en la población en general.⁽²⁵⁾

El envejecimiento de los enfermos trae nuevos retos: la drepanocitosis pasó de ser una enfermedad pediátrica fatal a una enfermedad crónica del adulto, caracterizada por fallo progresivo de múltiples órganos. Una proporción elevada de los pacientes mueren de causas relacionadas con disfunción orgánica, como hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, tromboembolismos y sobrecarga de hierro.

Respecto a la terapéutica, pocos medicamentos se han aprobado por las agencias regulatorias para el tratamiento de la drepanocitosis, a pesar de los conocimientos alcanzados en la fisiopatología de la enfermedad. Múltiples drogas están en investigación, entre ellas agentes que disminuyen la falciformación y la adhesión al endotelio vascular, antiinflamatorios, antioxidantes, anticoagulantes y antiplaquetarios. Los diversos mecanismos de acción permitirán la combinación de varios fármacos y una terapia personalizada. La terapia génica ex vivo por adición de genes globínicos está siendo ampliamente estudiada, y se informan resultados alentadores en los ensayos clínicos en curso.^(26,27,28)

En Cuba se ha logrado consolidar un programa de atención integral al paciente con drepanocitosis, que incluye la detección prenatal de la enfermedad y el seguimiento especializado de los enfermos, desde su diagnóstico, por hematólogos en todas las provincias del país. El enfoque multidisciplinario de los cuidados a las gestantes con anemia falciforme, ha permitido disminuir las complicaciones en esta etapa.

Desde su fundación la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia ha publicado múltiples artículos relacionados con este tema. En este número dedicado al “Día

Mundial de la Anemia Falciforme” podrán encontrarse diversas investigaciones de autores cubanos.

Referencias bibliográficas

1. Herrick JB. Peculiar elongated and Sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Inter Med. 1910;6:517.
2. Watson J, Staham AW, Billelo FP. The significance of the paucity of sickle cells in newborn negro infants. Am J Med Sci. 1948;215:419-23.
3. Pauling L, Itano HA, Itano S, Singer J, Wells IC. Sickle cell anemia a molecular disease. Science. 1949;110(2865):543-8.
4. Neel JV. The inheritance of sickle cell anemia. Science. 1949;110(2846):64
5. Beet EA. The genetics of the sickle-cell trait in a Bantu tribe. Ann Eugen. 1949;14(4):279-84.
6. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. Br Med J. 1954;1(4857):290-4.
7. Benz EJ. Genotypes and phenotypes. Another lesson from the hemoglobinopathies. N Engl J Med. 2004;351(15):1490-2.
8. Gaston M, Smith J, Gallagher D, et al. Recruitment in the cooperative study of sickle cell disease (CSSCD). Control Clin Trials. 1987;8:131s-40s.
9. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhotja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81(6):1771-3.
10. Johnson FL, Look AT, Gockerman J, Ruggiero MR, Dalla-Pozza L, Billings FT. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. N Engl J Med. 1984;311(12):780-3.
11. Gaston MH, Verter JJ, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. N Engl J Med. 1986;314(25):1593-9.
12. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995;332:1317-22.

13. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339:5-11.
14. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353:2769-78.
15. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicenter, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10019):661-70.
16. Ware RE, Helms RW. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH). *Blood.* 2012; 19:3925-32.
17. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2014;371:699-710.
18. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2003; 289:1645-51.
19. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle cell anaemia: A multicenter, randomized, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 2011;377:1663-72.
20. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2309-17.
21. Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Gamper CJ, Jones RJ, Brodsky RA et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood.* 2012;120:4285-91.
22. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves new treatment for sickle cell disease. 2017 July 17 [accessed 01/02/2020]. Available in: www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm566084.htm
23. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017;376:429-39.
24. Ataga KI, Desai PC. Advances in new drug therapies for the management of sickle cell disease. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2018;6(5):329-43.

25. Shet AS, Thein SL. A growing population of older adults with sickle cell disease. *Clin Geriatr Med.* 2019;35:349-67.
26. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood.* 2016;128(10):1436-8.
27. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol.* 2016;91(1):5-14.
28. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: an update *Cytotherapy.* 2018;20(7):899-910.