

Manifestaciones Musculoesqueléticas por Anemia de Células Falciformes

MARÍA PACHECO¹, JORGE ROMÁN¹, NANCY LOAYZA², ÓSCAR RUIZ³,
ARQUÍMEDES HIDALGO¹, LUIS ANDRADE³

¹Servicio de Reumatología, Hospital Dos de Mayo. ²Servicio de Hematología, Hospital Dos de Mayo.
³Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital Dos de Mayo, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESUMEN

Las manifestaciones musculoesqueléticas son comunes en las hemoglobinopatías. Se describen dos pacientes con anemia de células falciformes homocigota (HbSS) que desarrollan compromiso osteoarticular asociado a crisis hemolítica. Una mujer mestiza de 22 años de edad con necrosis de la cabeza femoral derecha y un varón negro de 21 años con derrame articular de ambas rodillas.

Palabras claves: Anemia de Células Falciformes, Osteonecrosis, Artropatías.

MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS OF SICKLE CELL DISEASE. SUMMARY

Musculoskeletal manifestations are common in the hemoglobinopathies. Two cases of homozygous sickle cell disease (hemoglobin SS) with osteoarticular manifestations associated to hemolytic crises are described. A 22-year-old woman with avascular necrosis of the right femoral head, and a 21-year-old man with joint effusion in both knees.

Key words: Anemia, Sickle Cell Disease, Osteonecrosis, Joint Diseases.

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías hereditarias recesivas son producidas por alteraciones de la globina debido a mutaciones genéticas, las que pueden ocasionar: modificaciones de la estructura molecular de la hemoglobina (enfermedad por HbS, HbC y otras), disminución de la síntesis de una cadena globínica normal (talasemias) y la coexistencia de ambas (hemoglobinopatías talasémicas)⁽¹⁾.

Presentan una distribución mundial. Cerca de 250 millones de habitantes (4.5% de la población mundial) son portadores de un gen potencialmente patológico. Cada año cerca de 300,000 infantes nacen con una hemoglobinopatía mayor. Estuvieron originalmente confinados a los trópicos y subtrópicos, pero debido al incremento de la migración han aparecido en muchas otras áreas⁽²⁾. En las Américas, la prevalencia de anemias hereditarias es alta en los países caribeños franco y angloparlantes así como en Cuba, Costa Rica, Guatemala y Brasil,

todos estos países con una población de raza negra significativa^(2,3,4), sin embargo también se han reportado series en Argentina⁽⁵⁾, que tiene una población negra minoritaria. En el Perú, un estudio en una población de 100 muestras sanguíneas encontró hemoglobinas anormales en 8, de los cuales 5 correspondieron a Hb A/S y 3 a Hb A/C, no hubo Hb homocigota ni otras⁽⁶⁾.

Las manifestaciones más comunes de la drepanocitemia en los primeros años de la vida son crisis dolorosas, el síndrome torácico agudo, el síndrome mano-pie, infecciones y secuestros esplénicos⁽⁷⁻⁸⁾. Las manifestaciones musculoesqueléticas son frecuentes en las hemoglobinopatías, siendo las más características: la osteonecrosis, el síndrome mano-pie, la osteomielitis, los derrames articulares y los infartos óseos. Presentamos 2 pacientes con anemia de células falciformes homocigota (Hb S/S) que desarrollaron compromiso osteoarticular asociado a crisis hemolítica.

CASO 1

Mujer de 22 años, raza mestiza, natural y procedente de Lima; con diagnóstico de anemia de células falciformes de 2 años de evolución.

Se hospitalizó en junio de 1991, por presentar desde 2 semanas antes dolor intenso de la cadera derecha con limitación funcional para la marcha y crisis hemolítica. Antecedente familiar: madre heterocigota

Correspondencia:

Dra. María Pacheco
Servicio de Reumatología
Hospital Dos de Mayo.
Parque de la Medicina s/n. Lima - Perú.

para HbS. Examen físico: regular estado general, leve palidez de piel, ictericia de piel y escleras, aparato respiratorio normal, aparato cardiovascular normal; abdomen blando, depresible, con dolorabilidad difusa, ruidos hidroacécos presentes, esplenomegalia; cadera derecha con dolor moderado y disminución de los rangos articulares a la movilidad activa y pasiva.

Exámenes auxiliares: Hb 7,5 gr %, Hto 25%, reticulocitos 13,5%, hemograma normal, plaquetas 300 000 x mm³, presencia de drepanocitos, VSG 48 mm/h, prueba de células falciformes positiva, electroforesis de Hb patrón: SS/F, HbS 74,60%, HbA₂ 2%, HbF 23,40%; radiografía de pelvis y gammagrafía ósea con signos compatibles de necrosis de la cabeza femoral derecha.

La paciente recibió analgésicos y reposo con mejoría parcial del dolor de la cadera derecha. Fue transferida al servicio de ortopedia para artroplastía.

CASO 2

Varón de 21 años, de raza negra y procedente de Lima, con diagnóstico de anemia de células falciformes de 15 años de evolución.

Hospitalizado en agosto de 1995, por presentar desde 4 días antes en forma brusca dolor, tumefacción con limitación funcional en rodillas a predominio derecho y crisis hemolítica. Antecedente familiar: madre heterocigota para HbS.

Examen físico: regular estado general, ictericia de piel y escleras, aparato respiratorio normal, aparato cardiovascular normal; abdomen blando, depresible, dolorabilidad difusa, ruidos hidroacécos presentes, esplenomegalia; rodillas con aumento de volumen de partes blandas y aumento de la temperatura local, signos de derrame positivos, dolor y disminución de rangos articulares, a predominio derecho.

Exámenes auxiliares: Hb 10,2 gr %, Hto 20% reticulocitos 15%, hemograma normal, plaquetas 400 000 x mm³, drepanocitos, BT: 6,40 mg%, BD: 2,4 mg%, BI: 4 mg%, aglutinaciones negativas, hemo y mielocultivos negativos, ácido úrico: 3,05 mg%; electroforesis de Hb: patrón SS/F, HbS 90%, HbA₂ 2%, HbF 8%; radiografías de rodillas normales; líquido sinovial: amarillo turbio, viscosidad regular, albúmina 2,29 gr%, proteínas 4,52 gr%, leucocitos 35 x mm³, neutrófilos 20%, linfocitos 80%, no se observan cristales de ácido úrico. Biopsia de membrana sinovial: capilares y vasos pequeños sin alteración, escaso infiltrado linfocitario y algunos polimorfonucleares.

El paciente recibió analgésicos y reposo con remisión del cuadro en 5 días.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones musculoesqueléticas son comunes en las hemoglobinopatías, principalmente en la anemia de células falciformes homocigota (HbS/S), también pueden presentarse en la hemoglobinopatía C (Hb C/C) y en la sobreposición talasemia B - hemoglobina S: son raras en los rasgos falciformes (A/S) y en la B talasemia (^{13,16}).

Estas manifestaciones pueden ser debidas a la propia enfermedad: osteonecrosis, derrames articulares, cambios trabeculares óseos, infartos óseos, síndrome mano-pie, sinovitis crónica y otras, incluyendo necrosis muscular; o pueden ser secundarias a complicaciones y/o asociativas: osteomielitis, artritis séptica, hiperuricemia y gota (^{8,10}).

La enfermedad de anemia de células falciformes es la causa más común de osteonecrosis a nivel mundial, probablemente. La oclusión de arterias terminales lleva a infartos óseos con necrosis y posterior colapso del hueso subcondral y del cartilago. Ocurre en la cabeza del fémur (5-33%), cabeza del húmero (2-17%), fémur distal, calcáneo o costillas. La osteonecrosis de la cabeza femoral es un hallazgo común y es la mayor causa de discapacidad musculoesquelética, su rango de incidencia es de 2 a 4,5 casos por 100 pacientes al año. La osteonecrosis de la cabeza humeral produce menor discapacidad. Las radiografías muestran hallazgos similares a la osteonecrosis de otras causas. La gammagrafía ósea o la resonancia magnética nuclear pueden sugerir presencia de infartos antes del desarrollo de signos radiológicos, constituyéndose en métodos sensibles para el diagnóstico. El tratamiento incluye reposo inicial y cirugía que comprende la osteotomía, artrodesis y varias formas de artroplastía (^{8,10,12}).

Los derrames articulares transitorios se asocian frecuentemente a las crisis hemolíticas, probablemente por diferentes factores como: la oclusión de la microvasculatura sinovial, la fagocitosis de células falciformes y en menor grado por infarto del hueso subcondral. Se observa aumento de la temperatura y dolor articular. Generalmente se comprometen 1 ó 2 articulaciones, siendo las rodillas las más frecuentemente afectadas, seguidas de los codos y otras articulaciones. Los derrames suelen durar 2 a 14 días. Las radiografías sólo demuestran el resultado de infartos corticales o medulares previos. El líquido sinovial es «no inflamatorio», es decir claro, con un número de leucocitos menor a 1 000 x mm³ y bajo porcentaje de polimorfonucleares: estéril y libre de cristales. La biopsia sinovial con aguja ha demostrado leve proliferación de sinoviocitos y pocas células inflamatorias crónicas, algunos vasos congestionados y trombosis microvascular; con la microscopía electrónica de sinovia se ha confirmado la presencia de vasos ocluidos conteniendo eritrocitos con las deformaciones características (drepanocitos). No se requiere ningún tratamiento específico, los corticoides locales no son útiles durante la crisis, generalmente se administran analgésicos, incluyendo narcóticos, mas hidratación y con frecuencia se emplean alcalinización, programas de transfusión y terapia con hidroximetil (^{8,10,13}).

Los niños de 6 meses a 2 años de edad pueden desarrollar una tumefacción difusa, dolorosa y recurrente de manos, pies o ambos, en un 45% de casos. Este síndrome mano-pie es producido por infartos del hueso cortical, del periostio y/o tejidos periarticulares. La localización de la hematopoyesis en los dedos pequeños y en huesos del pie de los niños, pero no así en los adultos, es presumiblemente un factor en la limitación de este síndrome a la niñez. Puede haber leucocitosis de 55 000 x mm³ y/o fiebre. Las crisis duran de 1 a 3 semanas. Las radiografías pueden ser normales durante la 1^a semana, pero posteriormente pueden hallarse densidades medulares, áreas líticas o elevación del periostio. Generalmente sólo se emplean analgésicos para su manejo (^{13,14}).

Las hemoglobinopatías asociadas con hemólisis causan expansión característica de la médula ósea originando cambios trabeculares óseos (trabeculaciones gruesas con espacios intertrabeculares amplos) que son más evidentes en el esqueleto axial. Las radiografías pueden presentar: en el cráneo, engrosamiento del diploe dando una apariencia

granular; en los cuerpos vertebrales, una depresión central característica en «copa»; y en la cadera aplanamiento con posterior protrusión del acetábulo. Los infartos óseos pueden ocasionar deformidades localizadas y fallas en el crecimiento óseo; la gammagrafía y mejor aún la resonancia magnética nuclear son métodos sensibles para la detección de infartos agudos y crónicos (9, 10, 15).

Los pacientes con anemia de células falciformes son especialmente susceptibles a infecciones bacterianas serias. Las razones que explican esta susceptibilidad incluyen: daño tisular por el fenómeno de «falciformación», exposición hospitalaria incrementada, compromiso de la depuración de bacterias después de fibrosis esplénica, formación defectuosa de la vía alterna del complemento, deterioro de la fagocitosis a tensiones bajas de oxígeno, compromiso de la opsonización y disminución en la producción de interferón gamma (9, 10).

La frecuencia de osteomielitis es más de 100 veces que aquella observada en la población normal, siendo la salmonella el germen causal en más del 50% de los casos. Es multifocal en el 40%, situándose más frecuentemente en la tibia, el fémur y el húmero; la infección empieza en la cavidad medular con posterior formación de cavernas y fracturas patológicas. El tratamiento incluye férulas para huesos severamente afectados con el objetivo de prevenir fracturas patológicas, adecuada antibioticoterapia y, en los casos necesarios, drenaje quirúrgico (9, 10, 16, 17).

La artritis séptica es infrecuente y es más una enfermedad predominantemente de la niñez. Son responsables los bacilos gram negativos, en especial la salmonella. Se afectan múltiples articulaciones en el 40% de los casos y puede haber osteomielitis concomitante en un 84%. Las articulaciones más comúnmente afectadas son las rodillas, las caderas, los tobillos y los hombros (9, 10, 16, 17).

Aproximadamente el 40% de adultos con anemia de células falciformes son hiperuricémicos, mientras que sólo ocasionalmente los niños menores de 13 años lo son. En jóvenes, la sobreproducción de ácido úrico asociado con "recambio" alto de eritrocitos se acompaña de hiperuricosuria, manteniéndose una concentración de ácido úrico normal; pero en los pacientes mayores la excreción de ácido úrico, frecuentemente disminuida, da lugar a hiperuricemia. La artritis gotosa aguda ha sido reportada en pacientes con anemia de células falciformes. Los ataques pueden ser poliarticulares y asociados con fiebre, siendo importante el hallazgo de cristales de monourato sódico para un diagnóstico definitivo (9, 10, 18).

Presentamos dos pacientes: la primera, mestiza, con 2 años de diagnóstico de anemia de células falciformes, quien durante una crisis hemolítica presentó necrosis de la cabeza femoral derecha en estudio radiológico IV, recibiendo tratamiento con analgésicos y reposo, en espera de artroplastía. El segundo, de raza negra, con 15 años de anemia de células falciformes quien durante una crisis hemolítica desarrolló derrame sinovial en rodillas, con líquido sinovial de 35 cel x mm³, con 20 % PMN y biopsia sinovial con escaso infiltrado inflamatorio crónico; recibió analgésicos, hidratación y reposo, remitiendo el cuadro en 8 días.



Figura N° 1.- Necrosis de cabeza femoral derecha (caso 1)

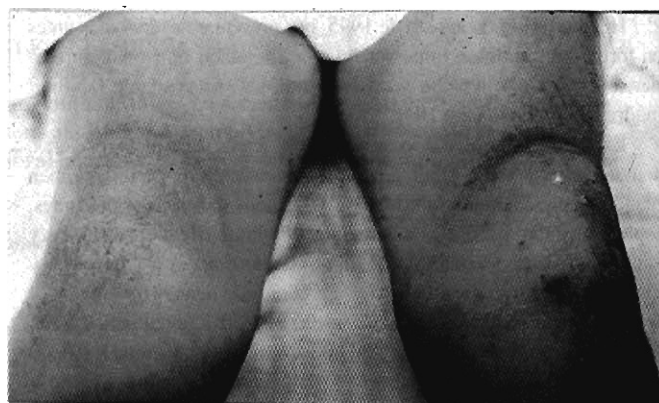


Figura N° 2.- Derrame articular de rodillas, a predominio derecho durante una Crisis Hemolítica (caso 2)

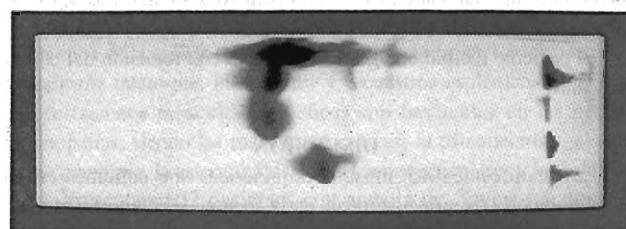


Figura N° 3.- Corrido electroforético que muestra la presencia de HbS/S homocigota en el último trazado en comparación con los dos trazados superiores correspondientes a Hb A/A

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Vives JL. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Sans J, ed. *Hematología Clínica*. Editorial Doyma S.A. Barcelona. 1993.
- 2) Angastiniotis M, Modell B, Englezos P, Boylyjenkov V. Prevention and control of hemoglobinopathies. *Bull World Health Organ*. 1995; 73:375-386.
- 3) Suenz G, Chávez M. Síndromes drepanocíticos en población de la provincia de Puntarenas. *Rev Cost Cien Med*. 1983; 1:97-104.
- 4) Alvarez Filho F, Nadum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CR. Distribución geográfica, etarea y racial de la hemoglobina S en Brasil. *Sangre*. 1995; 40: 97-102.
- 5) Abrev M, Peñalver JA. Hemoglobinopatías S en la Argentina. *Medicina*. 1992; 52: 341-346.
- 6) Ruiz OE, Villacorta ME, Zaga RE, Márquez MC. Estudio de hemoglobinas anormales en una población de raza negra en el Perú. *Sangre*. 1990; 35:263-265.
- 7) Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, Pegelow CH, Vichinsky E. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative study of sickle cell disease. *Blood*. 1995; 86: 776-783.
- 8) Svareh E, Nordet I, Machin S, Fernandez I, Wade M. La drepanocitosis en los cinco primeros años de vida. *Sangre*. 1996; 41:43-46.
- 9) Schumacher HR. Hemoglobinopathies and arthritis. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Company. Philadelphia. 1993: 883-923.
- 10) Menon S, Isenberg DA. Rheumatological manifestations of haematological diseases. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54:787-795.
- 11) Moran MC. Osteonecrosis of the hip in sickle cell hemoglobinopathy. *Am J Orthop*. 1995; 24: 18-24.
- 12) Milner PE, Kraus AP, Sebes II. Osteonecrosis of the humeral head in sickle cell disease. *Clin Orthop*. 1993; 2890: 136-143.
- 13) De Ceulaer K, Forbes M, Roper D, Serjeant GR. Non gouty arthritis in sickle cell disease: report of 37 consecutives. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43: 599-603.
- 14) Watson RJ, Burko H, Megas H, Robinson M. Hand-foot syndrome in sickle cell disease in young children. *Pediatrics*. 1963; 31: 975.
- 15) Sadat AM, Ammar A, Corea JR, Ibrahim AW. The spine in sickle cell disease. *Int Orthop*. 1994; 18: 154-156.
- 16) Syrogiannopoulos GA, Mc Cracken GH, Nelson JD. Osteoarticular infections in children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1986; 78: 1090-1095.
- 17) Anand AJ, Glatt GE. Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 24: 221.
- 18) Reynolds MD. Gout and hyperuricemia associated with sickle-cell anemia. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 12: 404.