

Ultimos avances en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

AGUINAGA María del Pilar*, TURNER Ernest Alvin.**

Comprehensive Sickle Cell Center y Departamentos de Obstetricia y Ginecología* y Pediatría**, Meharry Medical College, Nashville, Tennessee, USA.

SUMMARY

Sickle cell disease is define as a group of genetic disorders characterized by the presence of hemoglobin S, anemia, and acute and chronic tissue damage. Sickle cell anemia is the most common type of sickle cell disease, and is caused by the presence of the β s- globin gene in the homozygous state. At present there is no cure for sickle cell anemia except for bone marrow transplantation, which is available only to a limited number of individuals. The lack of drugs or treatments to cure sickle cell disease is due in part to the absence of good experimental animal models. The recently available sickle cell transgenic mice models should promote the experimentation of new treatments for sickle cell disease. Until a cure is found, the treatment would continue to alleviate the clinical complications associated with the disease. Un update on immunizations, prophylactic penicillin, folic acid, trental, chelation and iron therapy, experimental and other drugs for treatment of sickle cell anemia is presented in this article.

La enfermedad de células falciformes (ECF) o sickle cell disease se define como un grupo de desórdenes genéticos caracterizados por la presencia de hemoglobina S (Hb S), anemia y daño tisular agudo y crónico. El último se debe al bloqueo del flujo sanguíneo causado por los glóbulos rojos en forma de media luna (sickle cells) que llevan Hb S deoxigenada. La anemia falciforme es el tipo más común de enfermedad de células falciformes, y es causada por la presencia del gen de globina β s en el estado homocigoto. La mutación ocurre en el aminoácido 6 (Glu » Val) de la cadena de globina B. Esta enfermedad afecta aproximadamente a 50,000 estadounidenses, y se encuentra mayormente en poblaciones de origen africano, italiano, árabe, hindú, mediterráneo e hispano.

Por el momento no existe una cura para la anemia falciforme, con la excepción del trasplante de médula ósea. El cual estará disponible sólo para un número limitado de personas después de que se hayan establecido y acordado los criterios para el trasplante. La falta de drogas o tratamientos que curen la enfermedad es debida en gran parte a la ausencia de buenos modelos animales para experimentación. Los recientes avances logrados por la tecnología del ADN, han hecho posible introducir genes humanos intactos en la línea germinal de ratones, para generar animales transgénicos (1,2). Los modelos de ratones transgénicos para enfermedades falciformes brindan la oportunidad de experimentar con nuevos tratamientos, drogas y agentes anti-sickling para tratar estas enfermedades (3). Así mismo permite estudiar la iniciación de las crisis vaso-oclusivas y sus consecuencias fisiopatológicas en la enfermedad de células falciformes.

Lamentablemente, a excepción del TMO no existe otro tratamiento curativo para la anemia drepanocítica, lo que si es factible de lograr para las complicaciones asociadas con estas enfermedades. La farmacoterapia clínica de las complicaciones ha logrado incrementar la expectativa y calidad de vida de estos pacientes, la cual solía ser de 15 años, y ahora es de 45 años.

El manejo integral de estos pacientes comienza otorgándose consejo genético adecuado a las poblaciones en riesgo, así mismo es muy importante lograr el diagnóstico lo más temprano posible. Actualmente en los Estados Unidos, 48 de los 50 estados tienen programas de muestreo para detección de hemoglobinopatías y otras enfermedades genéticas en todos los recién nacidos (newborn screening). Las estadísticas indican que cuando sólo se hacen los muestreos en población de riesgo (afro americanos, hispanos, mediterráneos, etc.) se pierden 20% de los niños con hemoglobinopatías severas.

Para establecer el diagnóstico en las muestras de recién nacidos, utilizamos electroforesis en acetato de celulosa en buffer alcalino, y electroforesis en agar citrato en buffer ácido. Varios laboratorios han incursionado en el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando intercambio catiónico (5,6,7,8), algunos otros centros tienen la capacidad de hacer el diagnóstico de hemoglobinopatías con técnicas moleculares (9,10,11). La reacción en cadena de la DNA- polimerasa (PCR) es usada para amplificar ciertas regiones de los genes de globina, donde se sospecha la mutación. Estos productos amplificados son posteriormente hibridizados con sondas específicas de oligonucleótidos (ASO probe=allele specific oligonucleotide probe) para las posibles mutaciones. Otra forma de establecer un diagnóstico con PCR es digerir los productos con enzimas de restricción, cuyos sitios de corte están asociados con la mutación (9), o secuenciar directamente el producto del PCR e identificar la mutación (12). Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el núcleo de un manejo eficaz de la enfermedad, lo constituyen la profilaxis y tratamiento de los síntomas característicos. Intentos de modificar o inhibir el proceso sickling han utilizado una variedad de enfoques terapéuticos, pero ninguno ha demostrado ser lo suficientemente seguro ni tener resultados positivos en ensayos clínicos adecuados en estos pacientes. Los enfoques terapéuticos recientes para el manejo de enfermedades de células falciformes son descritas en esta publicación.

Vacunación

En la enfermedad de células falciformes (ECF), la tasa de infección es muy alta durante los primeros tres años de vida y nunca baja a nivel de la tasa de la población normal. Los individuos con ECF deben recibir las siguientes vacunas: polio (OPV), Difteria - Pertussis - Tétano (DPT), hepatitis B, Haemophilus influenzae tipo B, y sarampión – paperas – rubéola (MMR), de acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. La vacuna del pneumococo (Pneumovax 23, PnuImmune 23) se debe dar a los 12 meses (opcional) y 24 meses de edad, y luego repetirse cada 5 años, de por vida. La vacuna de influenza debe darse a los 12 meses de edad y repetirse anualmente con las cepas disponibles para cada año. En el Perú se da BCG a todos los recién nacidos, lo cual no es el caso en los Estados Unidos, sin embargo en este medio es probablemente recomendable para los niños con ECF.

Antibióticos

En ECF, las infecciones son la causa principal de mortalidad. La susceptibilidad está incrementada, especialmente hacia organismos encapsulados, debido al compromiso de la función esplénica.

a) Penicilina profiláctica

Todos los infantes con anemia falciforme, HbSS, enfermedad falciforme con Hb C (Hb SC disease) y enfermedad de Hb-S Beta talasemia, deben comenzar su terapia de penicilina tan pronto como sea posible antes de los meses de edad. Los niños deben recibir 125 mg de penicilina V potásica, vía oral, dos veces al día, hasta los 3 años de edad, incrementándola a 250 mg, vía oral, dos veces al día hasta por lo menos los 5 años de edad.

b) Otros

Diferentes clases de antibióticos, que son apropiados y efectivos para tratamiento en los individuos normales, pueden ser usados para las mismas indicaciones en los pacientes con ECF. Sin embargo, se debe tener cuidado con el trimetoprim sulfametoxazole por sus efectos colaterales en los pacientes que podrían tener deficiencia de Glucosa – 6 – Fosfato – Deshidrogenasa (G6PD) por lo potencial de causar una crisis hiperhemolítica.

Acido Fólico

No parece haber un incremento en el requerimiento del ácido fólico debido a la anemia hemolítica asociada con ECF, al menos que hayan otras causas para una deficiencia de folato.

Trental

Pentoxifilina (Trental) y sus metabolitos parecen que mejoran las propiedades del flujo de sangre, disminuyendo su viscosidad. No hay datos que apoyen el uso de este agente en EFC.

Terapia de Quelación

La terapia de quelación con deferoxamine mesylate (Desferal Mesylate) es usualmente necesaria en muchos individuos con ECF, politransfundidos. Cuando los niveles de ferritina sérica llegan a sobrepasar los 1500 ng/ml, esta terapia debe ser considerada. Si se usa desferal, es necesario hacer anualmente evaluaciones auditivas y oftalmológicas.

Terapia de Hierro

El uso de sulfato ferroso para la anemia no está indicado.

Drogas experimentales

Una serie de agentes están siendo investigados y se encuentran en diferentes fases de evaluación para su uso a largo plazo como tratamiento para ECF. Hidroxiurea y compuesto de butirato, incrementan la producción de cadenas gama (γ), las cuales al

combinarse con la cadenas alfa (α) forman hemoglobina fetal (Hb F). La hemoglobina F inhibe la polimerización de la deoxihemoglobina S, y por consiguiente beneficia al paciente.

Eritropoyetina recombinante en combinación con estas drogas tienen el potencial de elevar los niveles clínicos de HB F.

Agradecimientos:

Apoiado por Grants NIH P60-HL38737 y Fogarty International DHS 1T37 TW00043-01.

Correspondencia:

Dra. María del Pilar Aguinaga
Comprehensive Sickle Cell Center Meharry Medical College
1005 D.B. Todd Blvd. Nashville, Tennessee 37208.
USA.

BIBLIOGRAFIA

1. Ryan TM., Townes TM., Reilly MP., Asakura T. et al. Human Sickle Hemoglobin in Transgenic Mice. *Science* 1990; 247 (4942): 566-568.
2. Popp RA, Shinpock SG., Popp DM., Poole TL. And Rubin EM. In vivo Sickling of Red and Pathobiology in Transgenic Mice that Express Human Hb S Antilles and Murine High- Oxygen – Affinity – Hemoglobins. (manuscrito en preparación, 1995).
3. Aguinaga MDP. Of mice and Men: Transgenic Model for Sickle Cell Disease. *Genome* 1994; Vol II. N°2. Newsletter of the RCMi Sponsored Program in Human Genetics. Meharry Medical College.
4. Turner EA. Trends in Drug Therapy: Sickle Cell Disease. *Drug Therapy* 1994; 68-69.
5. Huisman THJ. Usefulness of cation exchange HPLC as a testing procedure. *Pediatrics suppl* 1989; 849-51.
6. Ou CN. And Rognerud CL. Rapid analysis of hemoglobin variants by cation exchange HPLC. *Clinical Chemistry* 1993; 39 (5): 820-824.
7. Roa PD., Turner EA., and Aguinaga MP. Hemoglobin variant detection from dried blood specimens by HPLC. *Ann Clin and Lab Sci* 1993; 23(6): 433-438.
8. Roa PD., Turner EA., and Aguinaga MP. Reference ranges for hemoglobin variants by HPLC in African Americans. *Ann Clin Lab Sci* 1994; in press.
9. Embury SH., Scharf SJ., Saiki, MA., Gholson M., Golbus N., Arnheim N. and Erilich E. Rapid prenatal diagnosis of sickle cell anemia by a new method of DNA analysis. *New Eng J Med* 1987; 316: 656-661.
10. Aguinaga MP. What's wrong with Zurich?, nor the city, the hemoglobin. *Genome* 1993; Vol I (1). Newsletter of the RCMi Sponsored Program in Human genetics. Meharry Medical College.
11. Descartes M, Huang Y, Hang YH, McCabe L, Gibbs R, Therrell B, and McCabe ERB. Genotypic confirmation from the original dried blood specimens in a neonatal hemoglobinopathy screening program. *Pediatric Research* 1991; 31: 217-220.
12. Aguinaga MP. Wright CJ. Roa PD., Terrell., Turner EA., Liu I., and Houston M. Molecular characterization of hemoglobin Zurich (β 63 His-Arg) identifies a CAT-CGT change at the DNA sequence. Proceedings of the 18th Annual meeting of the National

sickle Cell Disease Program, 1993. Fosfato – Deshidrogenasa (G6PD) por el potencial de causar una crisis hiperhemolítica y supresión de la médula ósea.