Rev Cub Ped 52: 111-118, marzo-abril, 1980

Rasgo drepanocitémico y muerte súbita

Por los Dres.:

NESTOR ACOSTA TIELES,* JOSE SALABARRIA,** MIRIAM NOTARIO***
y técnica LUISA LAHENS****

Acosta Tieles, N. y otros. *Rasgo drepanocitémico y muerte súbita.* Rev Cub Ped 52: 2, 1980.

Se investigaron 12 niños que fallecieron *súbita o inesperadamente* en diferentes lugares de las provincias Ciudad de La Habana y Habana, en el transcurso de tres años (1976-1978), y en quienes se definió que presentaban hemoglobinas anormales, aunque el estudio bioquímico sólo pudo realizarse en ocho de ellos. Por lo menos en 10, la anomalía bioquímica fue un factor contribuyente fundamental en la muerte. Este hallazgo representó el 5,9% del total de necropsias en estos años. Estos estudios muestran la necesidad de profundizar en el conocimiento del rasgo drepanocitémico y su participación en la muerte *súbita o inesperada.*

INTRODUCCION

El rasgo drepanocitémico es probablemente, dentro de las hemoglobinopatías, el aspecto menos estudiado y al que menos importancia se le concede. Sin embargo, existen publicaciones aisladas que reflejan no sólo las características de este trastorno, sino también las consecuencias graves que en ocasiones provoca en los pacientes que lo padecen. En nuestro país, según *Heredero* y *colaboradores*,[1,2] existen aproximadamente 340 000 sujetos con este rasgo, cifra que representa alrededor del 4% del total de nuestra población. *Abreu* y *Pérez Stable*,[3] en un estudio de 35 pacientes encontraron que tanto los 25 heterocigóticos, como los 10 hemocigóticos mostraron hipostenuria sin otros trastornos nefrológicos asociados.

De estos aspectos se deduce la importancia que tiene para nuestro país el estudio y el diagnóstico correcto de estos pacientes, que por su condición genética y otros factores asociados pueden sufrir *una muerte súbita o no esperada.*

En nuestro trabajo exponemos los aspectos más importantes de 12 niños, en los que, en el examen necrópsico encontramos características del *rasgo drepanocitémico* y en los que la muerte se produjo de modo *súbito o inesperado.*

MATERIAL Y METODO

Nuestro material de estudio comprende un período de tres años (enero de 1976 a diciembre de 1978), durante los cuales se realizaron 201 necropsias en

* Profesor asistente de la Facultad de Medicina No. 2, Ciudad de La Habana y Jefe del departamento de anatomía patología del hospital "A. A. Aballí".

** Jefe del laboratorio clínico del hospital "A. A. Aballí".

*** Jefe de misceláneas del hospital "A. A. Aballí".

**** Técnica de hematología del hospital "A. A. Aballí".

CUADRO I

No.	Edad	Raza	Sexo	Defunción	Hora	Solubilidad N	Solubilidad M	Solubilidad P	Solubilidad H	Falciformación N	Falciformación M	Falciformación P	Falciformación H	Tipo de hemoglobina N	Tipo de hemoglobina M	Tipo de hemoglobina P	Tipo de hemoglobina H
1	3 M	N	F	su casa	4 am	0	0	0	0	0	+	—	+	?	SA	AA	SA
2	4 M	N	M	su casa	6 am	0	0	0	0	0	+	—	0	?	SA	AA	0
3	2 M	B	M	Hospital	10 pm	+	—	+	0	0	—	+	0	SA	0	SA	0
4	14 A	N	M	Hospital	11 am	+	0	0	0	0	0	0	0	SC	0	0	0
5	1 A	N	M	su casa	2 am	+	0	0	0	0	0	0	0	SA	0	0	0
6	2 M	N	M	su casa	10 pm	+	0	0	0	0	0	0	0	SA	0	0	0
7	4 M	N	F	su casa	6 pm	+	0	0	0	0	0	0	0	SA	0	0	0
8	12 A	B	M	Hospital	9 am	+	+	0	+	0	+	0	+	SA	SA	0	SA
9	1 A	B	M	Hospital	9 am	+	0	0	0	0	0	0	0	SC	0	0	0
10	3 M	N	M	su casa	6 am	0	+	+	0	0	+	+	0	?	SA	SA	0
11	2 M	N	F	su casa	5 am	0	0	+	0	0	—	+	0	?	AA	SA	0
12	18 M	N	M	consultorio	10 pm	+	—	+	0	+	+	+	+	SA	SA	SA	SS

Abreviaturas:

N niño fallecido
M madre
P padre
H hermano

SA rasgo drepanocitémico (trait)
SS sicklemia
0 no se realizó el estudio

CUADRO II

No. Caso	Tipo de hemoglobina	Peso del hígado	Peso del bazo	Tipo de crisis	Enfermedad asociada
1	?	230 g	60 g	Secuestro	Traqueobronquitis mucupurulenta
2	?	210 g	80 g	Secuestro	Traqueobronquitis mucupurulenta
3	SA	200 g	40 g	Secuestro	Neumonía intersticial
4	SC	1 500 g	1 400 g	Secuestro	Secuestro masivo
5	SA	680 g	120 g	Secuestro	Secuestro. Anemia aguda
6	SA	260 g	28 g	No	Sepsis bacteriana
7	SA	390 g	60 g	Secuestro	Neumonía intersticial. Traqueobronquitis
8	SA	870 g	140 g	Secuestro	Miopatía mioglobinúrica
9	SC	210 g	50 g	No	Cardiopatía congénita. Enterocolitis necrotizante
10	?	350 g	150 g	Secuestro	Secuestro masivo
11	?	190 g	14 g	Secuestro	Traqueobronquitis
12	SA	550 g	90 g	Secuestro	Sepsis

niños que fallecieron *súbita o inesperadamente;* dentro de este grupo encontramos 12 niños que por sus características nos hizo suponer que presentaban el rasgo drepanocitémico. Ellos representaron el 5,9% del total de necropsias. Este estudio se llevó a cabo, teniendo en cuenta los elementos aportados por la necropsia, el estudio de la sangre tomada del ventrículo derecho y la maceración de bazo en algunos fallecidos.

En 8 niños se realizaron estudios de la solubilidad y electroforesis de la hemoglobina utilizando los métodos de agar o acetato de celulosa. En 7 el estudio se extendió a diferentes miembros familiares relacionados con los niños fallecidos.

RESULTADOS

La edad de los niños estuvo comprendida entre 2 meses y 14 años de edad. Nueve de ellos tenían un año o menos de edad, por lo que el promedio estuvo dentro de este grupo de 4,8 meses de edad.

Fenotípicamente, 9 (75%) eran de la raza negra y 3 (25%) de la raza blanca. El 75% de los pacientes fueron del sexo masculino.

Siete niños fueron encontrados muertos en sus cunas, en horas de la madrugada o muy temprano en la mañana; cuatro murieron en el hospital pocas horas después de su ingreso; y uno falleció en el consultorio de *puericultura,* en ocasión de su consulta programada.

La electroforesis realizada a 8 pacientes demostró que 6 de ellos presentaban hemoglobina SA y otros 2, eran SC. En 4 niños este estudio no se pudo realizar.

En siete miembros de familias, el padre o madre, indistintamente, presentaban el rasgo (SA) (cuadro I). En 2 familias, el padre y la madre, fueron SA.

En el cuadro II se muestran los pesos correspondientes al bazo e hígado, en los que el peso promedio para el primero en los casos de SA, fue de 78,2 g; y para el segundo, de 392 g.

La crisis se planteó tomando como elementos útiles para la misma, los pesos del bazo e hígado; además de los criterios empleados por *Thoma* y *Mc Cormick*.

Los pacientes de los casos Nos. 6 y 9 no mostraron evidencia alguna de *crisis*, pero fueron incluidos, ya que en ellos se descubrió la anomalía bioquímica en el examen *post mortem*.

En los pacientes de los casos Nos. 5, 10 y 12, se desarrolló *eritropoyesis extramedular* intensa en el hígado. Cinco fallecidos mostraron afecciones graves relacionadas con el aparato respiratorio. En el paciente del caso No. 12 se desarrolló una bacteriemia con localización de las bacterias en todos los órganos.

En el paciente del caso No. 8 se desarrolló su crisis asociada a *rabdomiólisis mioglobinúrica*.

COMENTARIOS

El descubrimiento de hemoglobinas anormales en el examen necrópsico debe ser un método constante en nuestro trabajo diario, por cuanto el hallazgo de una de ellas puede, en ocasiones, explicar la causa de muerte, sobre todo cuando ésta se produce de modo súbito o no esperado.

En el rasgo drepanocitémico se han señalado numerosas complicaciones letales y no letales. Entre las no letales están aquellas que afectan las funciones de determinados órganos y estructuras, como son: la hematuria, el priapismo, la hipostenuria, el dolor abdominal y articular.[5-8] El infarto esplénico y crisis de secuestro se citan en personas en quienes, además, se asocia la hemoglobina C.[9-12] Se han informado complicaciones fatales durante la inducción anestésica,[13] en la trombosis del seno longitudinal[14] y otros procesos. *Jenkins*[15] señala que la muerte durante la infancia en pacientes con anemia por hematíes falciformes, actualmente es menos frecuente debido al mejor control de las enfermedades infecciosas, pero ahora es reemplazada por la *muerte súbita*, que es la forma más frecuente en niños y mayores. *Mc Cormick*[16] en un estudio de 120 pacientes con rasgo drepanocitémico encontró que en el 4,2% de ellos, la muerte se debió primitivamente a esta anomalía, y, como factor contribuyente en el 8,3%.

Diggs y *Jones*[17] revisaron el material de autopsia en pacientes con rasgo drepanocitémico y hallaron en múltiples ocasiones *muerte no esperada y a menudo súbita*. *Adams*[18] publicó el caso de una mujer embarazada que murió después de un período de coma, y, en quien se encontró un bazo aumentado y ocluido por hematíes falciformes.

En nuestros niños se presentaron aspectos muy similares a los descritos en la literatura médica. El 75% tenía un año o menos de edad, lo que indudablemente representa un factor importante dentro del grupo de niños que constituyen la *mortalidad infantil* y en la que nuestro país se encuentra haciendo grandes esfuerzos por reducir. La mayor parte de ellos murieron en sus hogares en horas de la madrugada. Por otra parte, el desconocimiento de los padres en relación con su anomalía bioquímica, nos hace pensar que debemos profundizar en el estudio del rasgo y sus consecuencias.

Para analizar las causas que determinaron la muerte de estos niños, utilizamos los criterios de *Thoma* y *Mc Cormick*,[16,19] que en esencia contemplan tres aspectos fundamentales:

Crisis: caracterizada por lagunas de sangre alrededor de los folículos esplénicos. Rellenos los sinusoides hepáticos y capilares glomerulares por hematíes falciformes. Dilatación y taponamiento de los vasos en todos los cortes de tejido y médula ósea con masas de hematíes falciformes.

Hemos visto, además de lo señalado por estos autores, el aumento del bazo y del hígado, y, en general, la sustitución completa de los elementos normales del bazo, por hematíes falciformes.

Estos hallazgos nos hicieron pensar en la *crisis de secuestro* en nuestros pacientes.

La presencia de eritropoyesis estramedular, especialmente en el hígado, nos hizo pensar que en ellos pudo influir cierto grado de hemólisis.

Actividad pasada: caracterizada por trombos vasculares antiguos, especialmente en los pulmones, bazo o cerebro. Depósitos de hemosiderina en bazo, hígado y médula ósea. Cicatrización y atrofia del bazo.

Sicklemia terminal: Caracterizada por la presencia de células falciformes en los vasos en ausencia de otros cambios.

En los fallecidos (casos Nos. 9 y 6), es muy probable que el rasgo no haya intervenido en la muerte de estos niños, ya que se detectó por el examen de la hemoglobina, y es significativo el hecho de que en ellos no hubo falciformación en los órganos estudiados.

El fenómeno de falciformación es causado por reducción de la hemoglobina S (S-Hb) con formación de cuerpos tactoides. Existen factores importantes que inician y precipitan esta reacción, tales como: hipoxemia, acidosis, deshidratación, y otros, como la presencia de cuerpos reductores. *In vivo*, la acidemia con hipoxemia pueden dar lugar al fenómeno de falciformación.[20-22]

Wintrobe[23] señala que la estasis capilar sistemática puede acarrear *muerte súbita* por el *shock* resultante de la rápida eliminación de los eritrocitos circulantes al ocurrir el fenómeno falciforme. Ello sucede a veces hasta en pacientes que sólo presentan el rasgo falciforme.

En nuestros pacientes fallecidos concurrieron factores importantes que pudieron determinar hipoxemia, como fueron las lesiones del aparato respiratorio y la sepsis, como consecuencia de éstas, la crisis de secuestro que contribuyó de manera insoslayable a la muerte de estos niños.

Desde luego, nosotros debemos profundizar más en el estudio de estas hemoglobinopatías e insistir en otros factores que pueden intervenir en la muerte súbita o inesperada de estos niños. No obstante, pensamos como *Heredero* y *colaboradores*, que por la elevada incidencia del gen de la hemoglobina S en nuestro país, se hace necesario desarrollar medidas preventivas que eviten el riesgo a que se ven sometidos quienes padecen la enfermedad.

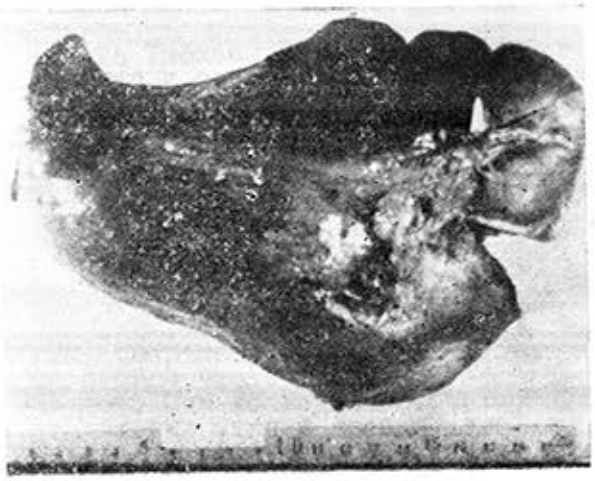

Figura 1. *Bazo (1 500 g) de un niño de 14 años de edad que falleció súbitamente pocas horas después de su ingreso. Su estudio se hizo por maceración del bazo. Hemoglobina SC.*

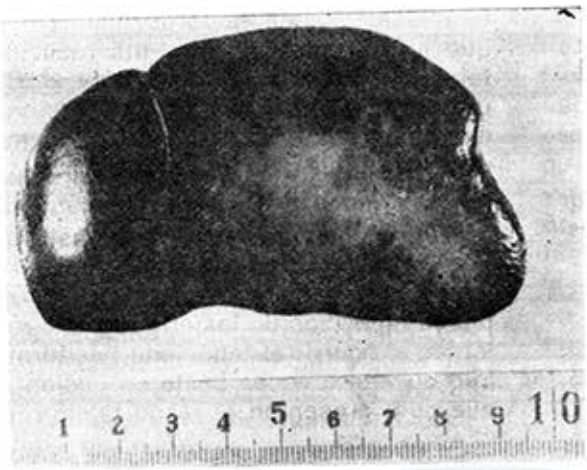

Figura 2. *Bazo (peso 80 g) de un niño lactante que murió súbitamente en su cuna (caso No. 2).*

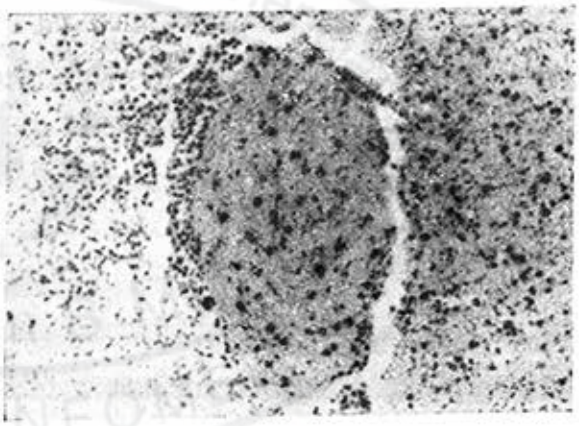

Figura 3. *Características histicas del bazo. Sustitución de las estructuras del mismo por hematies falciformes. En la parte central un folículo sustituido por hematies falciformes.*

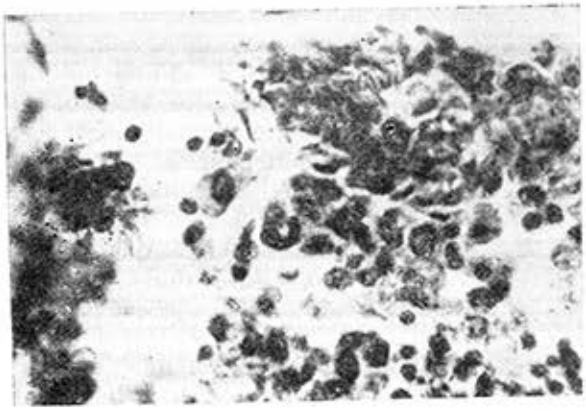

Figura 4. *Médula ósea. En su parte interior conglomerados de hematies falciformes.*

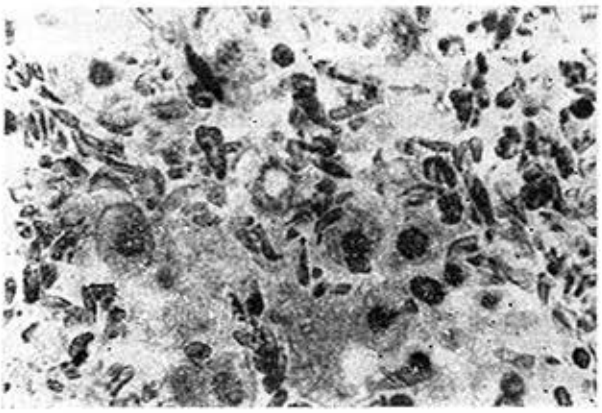

Figura 5. *Vista microscópica del hígado. Grandes conglomerados de hematíes falciformes que ocupan los sinusoides hepáticos.*

SUMMARY

Acosta Tieles, N. et al. *Drepanocytic trait and sudden death.* Rev Cub Ped 52: 2, 1980.

Twelve children died suddenly or unexpectedly in different areas of the provinces City of Havana and Havana during three years (1976-1978) were studied. They had abnormal hemoglobins though only eight out of them underwent a biochemical study. At least in 10 the biochemical abnormality was a fundamental factor contributing to death. This finding was obtained in 5,9% of the total of necropsies during those years. The study discloses the need of deepening the knowledge of the drepanocytic trait and its role in sudden or unexpected death.

RÉSUMÉ

Acosta Tieles, N. et al. *Trait drépanocytémique et mort subite.* Rev Cub Ped 52: 2, 1980.

Notre recherche a porté sur 12 enfants qui sont décédés par mort *subite ou inespérée* à différents endroits des provinces La Havane-Ville et La Havane, au cours de trois ans (1976-1978), et chez lesquels nous avons établi la présence d'hémoglobines anormales, quoique l'étude biochimique n'ait été réalisée que dans 8 cas. Au moins dans 10 cas l'anomalie biochimique a constitué un facteur fondamental contribuant à la mort. Cette trouvaille a représenté 5,9% du total de nécropsies pendant ces années. Ces études montrent le besoin d'approfondir dans la connaissance du trait drépanocytémique et de connaître sa participation dans la mort *subite ou inespérée.*

РЕЗЮМЕ

Акоста Тиелес, Н. и др. Дрепаноцетемическая характеристика и скоропостижная смерть. Rev Cub Ped 52: 2, 1980

Были обследованы I2 детей, которые умерли скоропостижно или неожиданно в различных местах провинции города Гавана и провинции Гавана, в трёхлетний период (1976-1978), у которых были определены анормальные гемоглобины, несмотря на то, что биохимический анализ удалось осуществить только в восьми случаях из общего их числа. Во всяком случае у I0 детей, биохимическая аномалия являлась фактором, который способствовал, в основном, смертному случаю. Это обнаружение составило 5,9% из общего числа вскрытий, проведённых в вышеуказанный период. Эти исследования показывают на необходимость углубления знаний дрепаноцитемической характеристики и его участие в скоропостижной или неожиданной смерти

BIBLIOGRAFIA

1. *Heredero, L. y otros.* Taller de Sicklemia. Rev Cub Ped 46: 153, 1974.
2. *Heredero, L. y otros.* Una solución técnica para hacer un pesquisaje de hemoglobinas a gran escala. Rev Cub Ped 46: 213, 1974.
3. *Abreu, A. L.; M. Pérez Stable.* Hipostenuria en la drepanocitemia. Tesis de especialista de I grado en pediatría, 1978.
4. *Ende, N. et al.* Sicklemia. Ann Intern Med 42: 1065, 1955.
5. *Keitel, H. G. et al.* Hiposthenuria in sickle cell anemia. A reversible renal defect. J Clin Invest 35: 998, 1956.
6. *Goodwin, N. E. et al.* Hematuria and sickle cell disease. J Urol 63: 79, 1950.
7. *Green, T. W.; C. L. Conley.* Occurrence of symptoms of sickle cell disease in the abscence of persistent anemia. Ann Intern Med 34: 849, 1951.
8. *Campbell, E. N.* Acute abdominal pain in sickle cell anemia. Arch Surg 31: 607, 1935.
9. *Githens, J. H. et al.* Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. J Pediatr 90: 203, 1977.
10. *Sullivan, H. B., Jr.* Danger of airplane flight to persons with sicklemia. Ann Intern Med 32: 338, 1950.
11. *Coleman, W. A.; F. W. Furth.* Splenic infarction in a patient with sickle cell hemoglobin C disease. Arch Intern Med 98: 247, 1956.
12. *Rotter, R. et al.* Splenic infarction in sicklemia during airplane flight. Ann Intern Med 44: 257, 1956.
13. *Rockoff, S. A. et al.* Myocardial necrosis following general anesthesia in hemoglobin SC disease. Pediatrics 61: 73, 1978.
14. *Schenk, A. E.* Sickle cell trait and superior longitudinal sinus thrombosis. Ann Intern Med 60: 465, 1964.
15. *Jenkins, M. E. et al.* Studies in sickle cell anemia XVI. Sudden death during sickle cell anemia crises in young children. J Pediatr 56: 301, 1960.
16. *Mc Cormick, W. F.* Abnormal hemoglobins II. The pathology of sickle cell trait. Am J Med Sci 241: 329, 1961.
17. *Diggs, L. W.; R. S. Jones.* Clinicopathologic conference. Am J Clin Pathol 22: 194, 1952.
18. *Adams, J. A.* Sudden death in pregnancy due to the sickle cell trait. South Med J 50: 898, 1957.
19. *Thoma, G. W.* The incidence and significance of sickle cell disease in deaths subject to medicolegal investigation. Am J Med Sci 226: 412, 1953.
20. *Jones, R. S. et al.* Sudden death in sickle cell trait. New Engl J Med 282: 323, 1970.
21. *Greenberg, M. S. et al.* Studies on the destruction of red blood cells XII. Factors influencing the role of S-Hb in the pathologic physiology of sickle cell anemia and related disordens. J Clin Invest 36: 833, 1957.
22. *Lange, R. D. et al.* Effect of oxygen tension and of pH on the sickling and mechanical fragility of erythrocytes from patients with sickle cell trait. J Lab Clin Med 37: 789, 1951.
23. *Wintrobe, M. M.* Hematología Clínica. 3ra. ed., Edición Revolucionaria. Instituto Cubano del Libro, 1971.

Recibido: octubre 25, 1979.

Aprobado: octubre 24, 1979.