

Enfermedad por hemoglobina sc y patología ocular

(A PROPOSITO DE UN CASO)

*Dr. German F. Sáenz Renauld**

*Dr. Víctor J. Ramírez Beirute***

*Dr. Mario Chaves Villalobos**

RESUMEN

En un paciente de raza negra, de 35 años de edad, con un previo diagnóstico presuntivo de enfermedad ocular severa por toxoplasmosis, se intuyó la posibilidad de que su padecimiento fuera por hemoglobinopatía, hecho que fue confirmado al demostrarse un genotipo hemoglobínico SC, en unión de una deficiencia G6PD eritrocítica, muy posiblemente de la variedad africana, y en el izquierdo se encontró neovascularización importante a nivel de retina y vítreo y, entre otros hallazgos, desprendimientos localizados de retina, siendo la patología más importante en retina periférica. Se hace énfasis en la necesidad de la exploración oftalmológica como parte de una asistencia ininterrumpida en aquellos pacientes con síndromes drepanocíticos o, en su defecto, en nuestra población de raza negra o negroide.

INTRODUCCION

La enfermedad por hemoglobinas S y C (SC) es un síndrome drepanocítico doble heterocigoto, resultado de la herencia del gene B^S de un padre y del gene B^C del otro progenitor. Ambas hemoglobinas son las más frecuentes en todo el mundo, siendo a la vez las más importantes en salud pública por su

patogenicidad (21). Contrario de lo que muchos creen, es la Hb C y no la Hb S, la típica Hb africana, localizándose su mayor frecuencia en el Oeste africano y al Oeste del Río Níger, con alta concentración del gene (aproximadamente 20%) en la región Norte de Ghana y en Alto Volta (21,27). La Hb S se halla ampliamente distribuida entre la población del Africa Ecuatorial y Madagascar y con menos frecuencia en el área mediterránea, Península Arábiga y partes de la India. En América estas hemoglobinas se encuentran fundamentalmente en raza negra y en poblaciones híbridas, como marcadores indelebles del origen africano de sus ancestros. En nuestro país la frecuencia de estas hemoglobinas ha sido de 8.2% para la S y de 2.4% para la C en población de raza negra (32), y de 8.9% y 0.3% en población híbrida del Guanacaste (33), respectivamente, demostrando estos valores una diferencia altamente significativa en cuanto a la Hb C. Si tomamos los valores encontrados en raza negra, se podría calcular que la enfermedad por Hbs SC en esa raza ocurriría aproximadamente en uno de cada 2000 nacimientos.

La interacción entre la Hb S y la Hb C favorece la deformación falciforme. Siendo la enfermedad por SC de un curso más benigno que la drepanocitosis, ciertas compli-

* Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA); Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

caciones, sin embargo, han sido reportadas como más frecuentes que en la enfermedad SS. Estas incluyen complicaciones en la gravidez, lesiones óseas y patología ocular (37). Siempre hay hemólisis, pero la anemia es a menudo leve o nula, de modo que el paciente no suele acudir al médico por un problema hematológico. La mayor parte de la sintomatología clínica está relacionada con la oclusión vascular por la falciformación o drepanocitemia (11,21,29,37,40,43). Las manifestaciones más frecuentes en SC son hematuria renal recidivante, necrosis aséptica de la cabeza del fémur o del húmero, episodios de infarto pulmonar, complicaciones al final del embarazo y en el puerperio (2,15,25,26,30,37,41) y, muy frecuentes, manifestaciones oculares como retinopatía proliferativa, hemorragia del vítreo y desprendimiento de la retina (1,3,4,5,10,12,13,22,27,31,37,42).

MATERIAL Y METODOS

Propositus:

Paciente de raza negra, masculino, de 35 años de edad, oriundo de Siquirres, Limón; miembro de una familia de seis hermanos aparentemente sanos. Existe el antecedente familiar de dos tíos maternos con drepanocitosis. Desde hace 8 años presenta pequeñas hemorragias vítreas que se manifiestan por la sensación de ver pequeñas manchas que desaparecen en pocas semanas. En los últimos dos meses ha tenido una pérdida súbita de la visión en el ojo derecho que no se ha recuperado. Para los estudios relacionados con su hemoglobinoграмма se utilizaron las técnicas convencionales (7,34), que incluyeron Hto, Hb, reticulocitos, fragilidad osmótica, plaquetas, bilirrubinas séricas, y pruebas para glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), haptoglobinas séricas, electroforesis de Hb en tampón de tris-EDTA-borato pH 8.6 y en gel de agar ácido pH 6.1 en tampón de ácido cítrico-citrato (34).

RESULTADOS

Los estudios hematológicos definieron un genotipo hemoglobínico doble heterocigoto SC y una deficiencia de la G6PD, ésta última muy posiblemente debida a la herencia de la variante africana (Gd A-) dada su condición

racial. Los principales resultados se citan a continuación:

Hto = 45 ml/dl
 Hb = 15.00 g/dl
 CHCM = 34.5 g/dl
 Leucocitos = 15.000/ul
 Plaquetas = 640.000/ul
 Bilirrubina total = 2.0 mg/dl
 Bilirrubina indirecta = 1.4 mg/dl
 G6PD = deficiente (Hemicigoto)
 Haptoglobinas = 28 mg/dl
 Solubilidad de la Hb = 36.5 %
 F.O. = disminuida
 Patrón electroforético = SC
 Hb F = 1.0 %
 % de HbS = 50% (Aproxim.)
 Retis = 6.7 %
 Glucosa ayunas = 87 mg/dl
 VDRL = negativo
 IFA-toxo = título 1:28

Desde el punto de vista oftalmológico se demostró lo siguiente: en el ojo derecho, hemorragias antiguas y recientes en vítreo que impiden explorar el fondo del ojo, con una agudeza visual de percepción y proyección de luz. En el ojo izquierdo, la visión es 20/20 y en el fondo del ojo se observan neovascularizaciones importantes a nivel de retina y vítreo, con formación de abanicos, "shunts" arteriovenosos, proliferación vascular y fibrosa, áreas múltiples de tracción vítreo sobre retina y desprendimientos localizados de retina. Presión ocular normal, sin signos de glaucoma ni neovascularización en segmento anterior. La patología más importante se observó en retina periférica y se relacionan con su hemoglobinopatía

DISCUSION

Dentro de la extensa y bien conocida patología que ocurre en la drepanocitosis, existen los cambios patológicos que ocurren a nivel ocular (3,5,8,10,16,19,20,22,27,31,38,42), por trastornos circulatorios en conjuntiva y cambios retinianos consistentes con emblanquecimiento y condensación de vítreo basal, cambios en los vasos periféricos, lesiones cariorretinales pigmentadas en la periferia de la retina (iridiscentes, de color cobre), depósitos brillantes, retinitis proliferativa, hemorragias retinianas y desprendimiento de la retina. Los cambios en

la retina central incluyen tortuosidad y dilatación de la red capilar con formación de microaneurismas y cicatrices negras en forma de disco con pigmentación espiculada y estrellada (signo de "llamas solares negras"), que se asocian con obliteración arterial y en menor grado con la venosa. También se ha reportado ptosis y nistagmus (19). Se ha visto que en la retina la máxima falciformación ocurre en la periferia en donde el flujo de la sangre es lento y bajo el contenido de oxígeno (8). Toda la fisiopatología de la drepanocitosis tiene su asidero en la mutación beta 6 glutámico-valina, que hace a la Hb insoluble en condiciones de desoxigenación, polimerizándose en largas fibras que en última instancia deforman como un todo a la célula transformándola de discocito en drepanocito. Esta célula origina viscosidad sanguínea, apelsonamiento de las mismas en la microcirculación, estasis, isquemia y por último fenómeno vaso-oclusivo con infarto y dolor (14), situaciones vasopatológicas que pueden ocurrir en cualquier territorio del organismo.

La Hb C, beta 6 glutámico-lisina, es relativamente insoluble. En esta Hb un residuo de lisina que lleva cargas positivas al pH fisiológico, reemplaza al residuo original de carga negativa, el ácido glutámico, por lo que las interacciones intermoleculares que promueven la cristalización son presumiblemente polares (6). Las moléculas de Hb C se encuentran en un estado pre-cristalino no rotando libremente en el medio eritrocítico, al encontrarse densamente empaquetadas lo cual facilita su cristalización (6). Houston et al. (17) reportan, en estudios al microscopio electrónico, una forma cristalina ortorrómbica de la cianometahemoglobina C, a manera de una estructura filamentosa no microtubular. En estudios de síntesis de globina en sujetos SC, se ha demostrado una unión preferencial al estroma eritrocítico de la cadena beta C (25).

Los cristales intracelulares de Hb C se formarán bajo condiciones que deshidratan la célula al incrementarse la CHCM (14). Esta tendencia, contrario de la Hb S, se presenta, tanto en sangre oxigenada como desoxigenada. El resultado de la cristaliza-

ción de esta Hb lleva a una pérdida de deformabilidad y a un aumento de su rigidez con la subsiguiente reducción de su supervivencia. Se ha demostrado que en Hb C hay más cantidad de agua unida a las proteínas (agua inamovible) que en la Hb A, ocasionando ésto un incremento en la viscosidad intracelular y por lo tanto sanguínea (24). Problemas oculares con Hb C se han reportado con el genotipo AC (23), especialmente de tipo proliferativo, y en el genotipo CC (enfermedad homocigótica por Hb C) en el que se reportan lesiones similares a aquellas observadas en SS (39). En el presente reporte, hacemos mención de un paciente de 35 años, de raza negra, en el cual se presentó una grave patología ocular caracterizada en su ojo derecho por hemorragias antiguas y recientes en el vítreo que impidieron explorar el fondo de ojo, en tanto que el ojo izquierdo la visión fue de 20/20, observándose la patología más importante en la retina periférica, con neovascularizaciones a nivel de ella y vítreo, con formación de abanicos, "shunts" arteriovenosos, proliferación vascular y fibrosa, áreas múltiples de tracción vítreo sobre retina y desprendimientos localizados de la misma.

Uno de los autores sospechó que su problema podría ser, dada su condición racial, una hemoglobinopatía SC. Los estudios corroboraron tal intuición al descubrirse que su genotipo hemoglobínico era SC, asociado a una deficiencia de G6PD eritrocítica; es decir, el paciente era poseedor de tres trastornos hereditarios relacionados con el eritrocito. En la hemoglobinopatía SC se ha escrito bastante sobre patología ocular (1,4,5,10,12,13,16,18,20,22,31,36,38,39,41,42), interpretándose que en esta doble condición heterocigota hay una definitiva predisposición para las complicaciones oculares.

Condon y Serjeant (4) en una extensa serie encontraron que un 98% de los casos SC presentaban enfermedad vascular retiniana periférica y que en 33% había llegado al estado de retinitis proliferativa. Serjeant et al. (37) estudiando 44 pacientes SC demostraron que 15 de ellos presentaban retinitis proliferativa con una historia de pérdida transitoria de la visión como sugerencia de una hemorragia del vítreo. El estudio etario de los pacientes demostró un comprome-

** Servicio de Oftalmología, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

timiento temprano de la retina con afectación inicial del extremo anterior, pudiendo este cuadro pasar inadvertido a menos que sea analizado por un oftalmólogo experimentado y con el uso de un oftalmoscopio indirecto a través de una pupila totalmente dilatada.

Se acepta que la patología ocular resulta de la obstrucción de los vasos, siendo esta patología más alta que en la drepanocitosis y más severa, posiblemente por la mayor edad (sobrevida) de los pacientes SC en relación con los SS (4).

En la enfermedad SC el perjuicio ocasionado por eritrocitos con tal cualidad hemoglobínica tiene por resultado una progresión patológica, desde oclusiones arteriales periféricas, a anastomosis arteriolas-venulares en punto de oclusiones previas, y proliferaciones neovasculares con un aspecto denominado "de gorgonia" ("sea fan"), que conduce a hemorragias del vítreo y a desprendimiento de la retina (12, 13).

Condon y Serjeant (5), estudiando longitudinalmente síndromes drepanocíticos en cuanto a trastornos oculares, demostraron que el progreso de la enfermedad vascular retiniana es más severo en SC que en SS y S/beta-talasemia. En los datos que siguen (5) se pueden evidenciar estas diferencias:

Evolución de la retinopatía (%)

Genotipo	progresiva	sin cambios	regresiva
SS	63.8	33.3	2.9
SC	74.5	20.3	5.1
S/beta-tal	38.7	51.3	—

Se ha postulado que el relativo alto Hto en pacientes SC incrementa la viscosidad sanguínea y contribuye por lo tanto al círculo vicioso de hipoxia, sicklemia, mayor incremento de viscosidad, y eventual estasis capilar (36). Existe por lo tanto en SC una deficiencia crónica de O₂ tisular secundaria a un defectuoso flujo sanguíneo por aumento de la viscosidad (35). Una evidencia directa acerca del papel de los niveles de Hb en la génesis de la enfermedad vascular fue demostrado por Condon y Serjeant (4) quienes encontraron que los niveles de Hb de los

pacientes SC con retinitis proliferativa, fueron significativamente mayores que en aquellos sin esa lesión ocular. Un factor más que puede contribuir a un incremento de la viscosidad en los SC es la CHCM, la cual es significativamente más alta que en pacientes SS (9,36,37). El hallazgo en el paciente de una CHCM de 34.5% y de una Hb normal serían factores que atentan contra una homeostasia vascular apropiada, habida cuenta de que el Hto óptimo, al menos en CC, es de 27% a una PO₂ de 90 mm de Hg (35). Algunos valores hematológicos promedio en SC reportados por Serjeant et al. (37) son los siguientes: Hb (12,4 g/dl), CHCM (34.8%), reticulocitos (3%), bilirrubina total (0.8 mg/dl) y Hb F (0.9%); los frotis sanguíneos mostraban muchas células en diana pero no drepanocitos irreversibles. Este perfil anterior se aplica a nuestro paciente de acuerdo con los estudios realizados. Milner (22) sentencia que la exploración oftalmológica por el especialista debe formar parte de la asistencia ininterrumpida de todos los pacientes con síndromes drepanocíticos, o en personas de raza negra o negroide (1). Se ha reportado que los únicos métodos por los cuales se pueden prevenir malformaciones oculares con la fotocoagulación con rayos laser (1) o xenon y la criorretinopexia.

BIBLIOGRAFIA

1. Adenis, J.P., Gualde, N. & Tallet, J.: Manifestations oculares des hémoglobinopathies. A propos D'un cas D'Hemoglobinose SC (abstract). *Rev. Med. Limoges*, 6:75,1975.
2. Anderson, M.F.: Haemoglobinopathies in pregnancy. *W.L. Med. J.*, 11: 265, 1962.
3. Armaly, M.F.: Ocular manifestations of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 133:670,1974.
4. Condon, P.I. & Serjeant, G.R.: Ocular finding in haemoglobin SC disease in Jamaica. *Am. J. Ophthalm.*, 74:921,1972.
5. Condon, P.I. & Serjeant, G.R.: The progression of sickle cell eye disease in Jamaica. *Docum. Ophthalm.*, 39:203,1975.
6. Conley, C.L. & Charache, S.: Mechanisms by which some abnormal hemoglobins produce clinical manifestations. *Sem. Roentgen*, 2:53, 1967.
7. Dacie, J.V. & Lewis, S.M.: *Practical haematology*. 5th. Ed., pag. 21. Churchill Livingstone, 1975.

8. Diggs, L.W.: Sick cell crisis. *Am. J. Clin. Path.*, 44:1,1965.
9. Erslev, A.J. & Atwater, J.: Effect of mean corpuscular hemoglobin concentration on mean corpuscular hemoglobin concentration on viscosity. *J. Lab. Clin. Med.*, 62:401,1963.
10. Galinos, S.O., Asdaurian, G.K. & Woolf, M.B.: Spontaneous remodeling of the peripheral retinal vasculature in sickling disorders (abstract). *Acta Cytol.* 19:251,1975.
11. Githens, J.H., Gross, G.P., Eife, R.F. & Wallner, S.F.: Splenic sequestration syndrome at mountain altitudes in sickle/hemoglobin C disease. *J. Pediat.*, 90:203,1977.
12. Goldberg, M.F.: Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 85:428,1971.
13. Goldberg, M.F.: Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.*, 71:649,1971.
14. Harris, J.W. & Kellermeyer, R.W.: *The red cell*. Rev. Edit. 202-204 p. Harvard University Press, 1970.
15. Henderson, A.B., Prince, A.E. & Greene, J.B. Sick cell disease variants and pregnancy. A pathophysiologic report. *N. Engl. J. Med.* 264:1276,1961.
16. Henry, M.D. & Chapman, A.Z.: Vitreous hemorrhage and retinopathy associated with sickle-cell-disease. *Am. J. Ophthalmol.*, 38:204, 1954.
17. Houston, T.E., Girling, R.L., Amma, E.C., Huisman, T.H.J.: Structure of human hemoglobin C: A disease with intraerythrocytic crystals. *Biochim. Biophys. Acta*, 576:497, 1979.
18. Isbey, E.K., Jr., Clifford, G.O. & Tanaka, K.R.: Vitreous hemorrhage associated with sickle-cell trait and sickle-cell hemoglobin-C disease. *Am. J. Ophthalmol.*, 45:870,1958.
19. Karayalcin, G., Rosner, F., Kim, K.Y., Chandra, P., Aballi, A.J.: Sick cell anemia: Clinical manifestations in 100 patients and review of the literature. *The Am. J. Med. Scien.*, 269:51, 1975.
20. Kennedy, J.J. & Cope, C.B.: Intraocular lesions associated with sickle-cell disease. *Arch. Ophthalmol.*, 58:163,1957.
21. Lehmann, H. and Huntsman, R.G.: *Man's haemoglobins*. XI + 478 pp. Edit. North-Holland Publishing Company-Amsterdam, 1974.
22. Milner, P.F.: Los trastornos drepanocíticos, pág. 101-102. En: *Clínica hematológica (Hemoglobinas Anormales)* 1976. Salvat Editores.
23. Moschandreu, M., Galinos, S.O. & Valenzuela, R.: Retinopathy in Hemoglobin C trait (AC hemoglobinopathy). *Am. J. Ophthalmol.*, 77: 465,1974.
24. Murphy, J.R.: Hemoglobin CC Disease: Rheological properties of erythrocytes and abnormalities in cell water. *J. Clin. Invest.* 47:1483,1968.
25. Natta, C., & Muir, M.: Preferential binding of B (C) relative to B (S) globin to stroma in hemoglobin SC disease (abstract), *Hemoglobin*, 4:157-163,1980.
26. Necheles, T.: Obstetric complications associated with haemoglobinopathies, pp-503-507. In: *Clinics in Haematology Vol. 2(3) (Haematological disorders in pregnancy)*. W.B. Saunders Co. Ltd., 1978.
27. Organización Mundial de la Salud. Serie Inf. Técn., N°509, 1972.
28. River, G.L., Robbins, A.B. & Schwartz, S.O.: S-C hemoglobin: a clinical study, *Blood*, 18: 385,1961.
29. Rockoff, A.S., Christy, D. & Zeldis, N.: Myocardial necrosis following general anesthesia in Hemoglobin SC disease. *Pediatrics* 61:73, 1978.
30. Renaud, R. & Dervain, I.: Hémoglobinopathies et grossesse. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 6:169, 1977.
31. Rummeld, R.: Hemoglobinomalien in der ophthalmologischen praxis (abstract). *Klin. Monatsbe, Augenheilkd.*, 166:644,1975.
32. Sáenz, G.F., Arroyo, G., Brilla, E., Gutiérrez, A., Barrenechea, M., Valenciano, E. & Jiménez, J.: Investigación de hemoglobinas anormales en población de raza negra costarricense. *Rev. Biol. Trop.*, 19: 251, 1971.
33. Sáenz, G.F., Alvarado, M.A., Atmetlla, F., Arroyo, G., Jiménez, R. & Valenciano, E.: Investigación de hemoglobinas anormales en población costarricense del Guanacaste. *Acta Méd. Cost.*, 16: 147, 1973.
34. Sáenz, G.F. & Moreira, J.: *Laboratorio Hemoglobinopatías. Manual latinoamericano*. pag. 44. Ministerio de Salud, Costa Rica, Depto. Publicaciones e impresos, 1980.
35. Self, F., McIntire, L.V. & Zanger, B.: Rheological evaluation of hemoglobin S and hemoglobin C hemoglobinopathies. *J. Lab. Clin. Med.*, 89: 488,1977.
36. Serjeant, G.R. & Serjeant, B.E.: A comparison of erythrocyte characteristic in sickle cell syndromes in Jamaica. *Brit. J. Haemat.*, 23: 205, 1972.
37. Serjeant, G.R., Ashcroft, M.T. & Serjeant, B.E.: The clinical features of haemoglobin SC disease in Jamaica. *Brit. J. Haemat.*, 24:491,1973.
38. Smith, E.W. & Conley, C.L.: Clinical features of the genetic variants sickle cell disease. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 94:289,1954.

39. Steiger, R., Boreux, G.: Retinopathie in Verlauf einer homozygoten Hemoglobin C Krankheit (abstract). *Klin. Monatsbe, Augenheilkd*, 170: 804, 1977.
40. Topley, J.M., Obeid, D. & Mann, J.R.: Acute splenic sequestration crisis preceded by hypersplenism in haemoglobin SC disease. *Brit. Med. J.*, 1(6061): 617, 1977.
41. Tuttle, A.H. & Koch, B.: Clinical and hematological manifestations of hemoglobin CS disease in children. *J. Pediatrics*, 56: 331, 1960.
42. Welch, R.B. & Goldberg, M.F.: Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. *Arch. Ophthalm.*, 75:353, 1966.
43. Yeung, K.Y. & Lessin, L.S.: Splenic infarction in sickle cell hemoglobin C disease. Demonstration by selective splenic arteriogram and scintillation scan. *Arch. Intern. Med.*, 136:905, 1976.