

Estudi de l'anèmia falciforme i els seus mètodes diagnòstics

Presentació

El meu projecte de recerca es basa en una malaltia concreta, la drepanocitosi, però no només en la malaltia en si mateixa, sinó també en els mètodes que s'utilitzen per diagnosticar-la.

Vaig escollir el tema perquè era una oportunitat que recollia tots els meus objectius. És un treball clínic de l'àmbit mèdic amb una part experimental. A més, també em cridava l'atenció perquè és un cas d'anèmia atípic i poc estudiat, i pel fet que darrerament hi ha hagut un increment de la incidència d'aquesta malaltia en el nostre territori degut a la mobilitat poblacional, fet que n'està requerint la investigació des de fa poc temps. És una malaltia que va en augment, que està dispersa pel món i que posseeix un estudi diagnòstic molt recent.

L'accés a uns laboratoris per poder fer la part pràctica també em va motivar moltíssim i va ser una de les raons per les quals també vaig decidir enfocar el meu treball més en l'àmbit del diagnòstic de la malaltia. Tot i això, el que em va acabar de decidir va ser que fos un tipus d'anèmia hereditària, perquè era una opció que em permetria estar en contacte amb els pacients i sentir com és realment la malaltia, sense cap mena de risc.



Metodologia

La part teòrica es compon de diverses seccions, com ara l'epidemiologia, la fisiopatologia, la citologia, la clínica, la incidència i les causes de la malaltia; les classes d'hemoglobines; la classificació de les anèmies i els mètodes diagnòstics, entre d'altres. Era necessari tenir coneixements en aquests àmbits per poder desenvolupar la part pràctica. El propòsit principal del treball era comprovar si amb els coneixements bàsics d'estudiant de segon de batxillerat es podia fer un bon diagnòstic. Per tal d'aconseguir-ho vaig accedir a laboratoris per posar en pràctica la metodologia estudiada. Per assolir els meus objectius vaig dividir el marc pràctic en tres seccions:

La primera fase va consistir en l'elecció d'onze casos de pacients reals amb símptomes d'anèmia, als quals, a partir de les tècniques diagnòstiques al laboratori, se'ls van realitzar les proves necessàries (destacant l'hemograma i la cromatografia líquida d'alta resolució) un per un. A partir dels resultats, per mitjà de l'ús d'algoritmes diagnòstics, es va fer una hipòtesi del diagnòstic en cada cas, que va ser comprovada després.

La segona part va consistir a treballar cinc casos actuals i reals de pacients amb drepanocitosi i comparar-los gràficament amb la finalitat d'aconseguir una anàlisi visual. En tots els casos van ser analitzats tres paràmetres: l'hemoglobina, els eritròcits i els reticulòcits, els valors dels quals van ser extrets de l'hemograma.

La tercera part es va basar en assistir a la consulta de l'hematòleg. L'oportunitat va comportar la coneixença d'alguns dels pacients estudiats analíticament durant les etapes anteriors i la presentació de nous casos patològics que requeririen l'aplicació de la metodologia diagnòstica.

Cos del treball

L'anèmia de cèl·lules falciformes és una malaltia hereditària (segueix els patrons genètics de l'herència mendeliana) i apareix fonamentalment en persones de raça negra. La malaltia va ser caracteritzada durant els seus orígens per l'obstrucció de vasos sanguinis, la producció d'eritròcits en forma de falç, que produïa un canvi violent en la viscositat sanguínia, la presència d'hemoglobina anormal i la seva poca solubilitat. El nom de la malaltia ve donat per la forma que prenen els eritròcits, ja que en llatí *falcis* significa falç i *forme* forma, és a dir 'forma de falç'. Visualment són cèl·lules allargades amb les puntes punxegudes i corbes.

Durant el període adult els valors d'hemoglobina normals són entre el 96 i el 98 % d'HbA, entre el 2 i el 3,5 % d'Hb i menys del 2 % d'Hb F. Per contra, un nadó acabat de néixer té un 80 % de la seva hemoglobina total fetal (Hb F), només un 20 % és HbA i menys d'un 1 % és Hb.

El fet patològic fonamental que causa l'anèmia drepanocítica és la presència d'Hb S en homozigosis en el gen de la beta globina. És un caràcter autosòmic recessiu. La

transmissió de la drepanocitosi és un cas d'herència autosòmica recessiva normal. El gen que determina el fenotip està situat en un cromosoma no determinant del sexe, per tant té les mateixes probabilitats de tenir-la un home que una dona. L'aparició d'hemoglobina falciforme és causada per una substitució d'una adenina (A) per una timina (T). Això causa el canvi de triplet de GAG a GTG al codó sis del gen de la β -globina. El resultat del procés és el reemplaçament d'un àcid glutàmic per una valina. Com a conseqüència de les mutacions del gen de la beta globina es produeix una absència total o parcial de l'Hb A.

La forma heterozigota de la malaltia apareix quan la mutació afecta només un al·lel dels que codifiquen per la cadena β -globina. En aquest cas l'individu presenta un percentatge relatiu d'Hb S menor al 40 %. Com que aquesta és una malaltia recessiva, els heterozigots són asimptomàtics i tenen un desenvolupament normal. En molts casos el pacient portador té la mateixa eficàcia que els homozigots d'Hb (AA). Cal destacar que els nivells elevats d'Hb F en els malalts d'anèmia drepanocítica són favorables, ja que n'estabilitzen les complicacions clíniques. Per això, els nens que tenen concentracions elevades d'hemoglobina fetal no presenten complicacions fins a l'any de vida, que és quan hi ha la disminució d'aquests tipus d'hemoglobina. També és molt freqüent trobar casos d'Hb S en heterozigosi amb altres patologies com la α -talassèmia també en estat heterozigot.

Actualment l'ACF és a Espanya l'anèmia hereditària amb més impacte sanitari, tant per l'increment de la seva prevalença, degut a les migracions, com per les manifestacions clíniques associades. Segons estudis de l'any 2016, de 715 pacients amb hemoglobinopaties registrats, 615 tenien drepanocitosi.

La malaltia té una clínica molt complexa que afecta gairebé totes les parts del cos, amb problemes tan diversos com: pèrdua de visió, atacs de dolor deguts a l'oclusió de vasos sanguinis, bloqueig d'artèries pulmonars, infarts silenciosos, osteonecrosis, manca de funcionament de la melsa, problemes gastrointestinals i trombosis freqüents, entre d'altres coses. Degut a això la malaltia té un alt percentatge de mortalitat amb pocs anys de vida. L'única cura, que rep una proporció petitíssima dels afectats, és el trasplantament de cèl·lules mare. Molts dels drepanocítics prenen opioides per controlar el dolor constant i entre un 20 i un 30 % utilitzen el tractament d'hidroxiurea. La hidroxiurea és un fàrmac que augmenta els valors d'Hb fetal del consumidor i l'estabilitza.

El cas d'Hb S té major prevalença a l'Àfrica tropical i subtropical, on els casos inclouen un 20 % de la població. Tot i això també és comú a la zona sud-americana.

Durant el marc teòric també vaig estudiar els mètodes diagnòstics utilitzats actualment per caracteritzar els pacients patològics. El diagnòstic de l'anèmia falciforme es basa en l'ús de diverses tècniques: l'hemograma, que és l'exploració bàsica utilitzada en qualsevol servei d'anàlisis clíniques (de rutina i d'urgències), que permet

detectar alteracions quantitatives i qualitatives de les cèl·lules sanguínies; la citometria de flux, que és la tècnica per conèixer la naturalesa de les cèl·lules sanguínies madures i sanes –o bé immadures i neoplàsiques (les que tenen un creixement anormal)–, i també per determinar pronòstics i per adjudicar teràpies adequades. També s'usa per determinar la complexitat cel·lular, que està determinada per la quantitat i el tipus d'irregularitats membranoses i de característiques nuclears; les cromatografies líquides (HPLC) són un conjunt de tècniques d'anàlisi basades en la separació de components d'una solució en columna i la seva posterior detecció. I l'electroforesi capil·lar, tècnica analítica que permet la separació i quantificació de moltes mostres d'anàlisi.

Ens enfoquem en el diagnòstic d'aquesta malaltia quan la nostra mostra en un hemograma presenta un cas amb anèmia hemolítica (amb nombre de reticulòcits elevat) i volum corpuscular mitjà (VCM) normal o disminuït. És a dir, estem parlant d'un cas d'anèmia regenerativa. Tot i això, degut a la quantitat de diferents genotips i a l'heterogeneïtat dels casos clínics, els casos més lleus poden no ser diagnosticats durant anys.

La base del procés que vaig seguir durant la meua primera fase pràctica va ser escollir onze pacients que presentaven símptomes o possibilitats anèmiques. A aquests els vaig realitzar hemogrames. Observant-ne els resultats i utilitzant algorismes diagnòstics estudiats prèviament, on es diferenciaven les classes de patologies hemoglobínopàtiques, vaig fer una hipòtesi de la patologia que creia que podia patir cada pacient. A partir d'aquí vaig comprovar cada cas. Tot i seguir els algorismes vaig observar que, degut a l'heterogeneïtat de la malaltia, cada cas és un món.

La segona part va ser el desenvolupament de cinc casos patològics. Gràcies a l'accés a l'historial de resultat d'hemograma de cada pacient vaig poder fer gràfiques de l'hemoglobina, els eritròcits i els reticulòcits en relació amb l'evolució del temps. Aquests tres paràmetres em van permetre simplificar la gran complexitat de la malaltia amb línies i corbes visuals que permeten una explicació més lleugera i entenedora, i que destaquen la inestabilitat o l'estabilitat de cada pacient.

Finalment, l'estada a la consulta em va permetre adonar-me de la importància de fer un bon diagnòstic als malalts. Va ser una manera de veure, després d'haver estudiat tant els malalts numèricament, com s'havien de tractar aquests pacients patològics a la realitat i com aquest patien la complexa clínica. A més, aquesta possibilitat em va permetre escriure de forma subjectiva sobre la malaltia, tot plasmant la realitat, l'última part del treball.

Conclusions

Tenint en compte els estudis fets, podem destacar l'assoliment del propòsit principal, que era la realització del diagnòstic sense tenir habilitats d'expert en l'àmbit mèdic.

Un altre resultat d'aquest treball és el fet d'adonar-me de la importància del diagnòstic. No només el desenvolupament de tractaments és essencial, també ho és l'aprofundiment dels processos diagnòstics. Sense un diagnòstic previ no es pot assolir cap objectiu de millora en el pacient patològic i, en molt casos, la tardança diagnòstica determina la longevitat del pacient.

Cal distingir també que durant la meua cerca inicial l'anèmia semblava determinar una tipologia de malaltia general i poc específica, segons la definició donada per l'OMS, però, en realitat, l'estudi dut a terme m'ha permès concloure que la patologia exigeix un estudi precís i molt heterogeni. Cada pacient és un món.

Bibliografia

— NOVELLI, M. E.; GLADWIN, M. T.; KIRSHNAMUTI, L. «Sickle cell disease». Chapter 6. Hematology. *Conn's current theraphy*. 2018. — MUÑOZ TRIANO, E.; JIMÉNEZ MURILLO, L.; CALDERÓN DE LA BARCA GÁZQUEZ, J. M.; MONTERO PÉREZ, J. «Hematimetría». Capítulo 4. *Medicina de urgencias y emergencias. Guía diagnóstica y protocolo de actuación*. 4a ed. Elsevier, 2009. — HEBBEL, R.; VERCELLOTTI, G. «Pathobiology of sickle cell disease». Chapter 41. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7a ed. Ronald Hoffman, 2018. — STELER-STEVENSON, M.; CHERIAN, S.; YUAN, C. «Flow cytometry». Chapter 5. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. — TORRENT ESPAÑOL, M. «Interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación». 9º curso actualización pediatría, 2012. — PEREIRA MAÑÚ, M.; BENEITEZ PASTOR, D.; BLANCO, A. *Biología molecular en el diagnóstico de las hemoglobinopatías*. — PANIZO, C.; RIFÓN, J. «El laboratorio en las enfermedades hematológicas». Capítulo 29. *Balcells. La clínica i el laboratori*. 22a ed. Masson, 2015. — GAIJAR, R.; JALAZO, E. «Hematología». Capítulo 14. *Manual harriet lane de pediatría*. 20a ed., 2015. — STEINBERG H. M. «Sickle cell disease and other hemoglobinopathies». Chapter 163. *Goldman cecil medicine*. Elsevier (22nd July 2011). — SERRANDO, M.; JIMÉNEZ, O.; MARULL, A. «Diagnòstic i seguiment de les anèmies al laboratori». Laboratori hematología i coagulació. *Programa formatiu d'anàlisis clíniques. Hospital Universitari de Girona Docor Josep Trueta*. — RAMIS BORQUE, J. «Interpretación del hemograma pediátrico». *Sesión de pediatría hospital del mar*. (2013-2014). — CHOPIN DOROTEO, M. «Principios básicos de electroforesis capilar: técnica analítica de separación de analitos». *Tecnología en salud*, vol 1, núm 2 (Setembre-Desembre 2012). — «Cromatografía líquida de alta resolución». Capítulo 2. <<http://tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/19630/Capitulo2.pdf>> — RIBEIRO, L.; MAGALHAES, T.; SEVILLA NAVARRO, J. et al. «Eritropatología». 1a ed. Ambos Marketing Services, S.L. 29 de julio de 2017.
