

El cribado de hemoglobinopatías

Hemoglobinopatien baheketa

R. Adán Pedroso¹, A. Gondra Sangroniz²,
N. García de Andoin Barandiaran^{3,6},
I. Martínez Fernández de Pinedo⁴,
N. Ferrero Sáiz⁵, I. Astigarraga Aguirre^{1,6}

¹Hospital Universitario de Cruces. ²Hospital Universitario de Basurto. ³Hospital Universitario de Donostia. ⁴Hospital Universitario de Txagorritxu. ⁵Laboratorio de Salud Pública. ⁶Universidad del País Vasco UPV/EHU

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una de las afecciones más comunes en el mundo. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva definida por una hemoglobina falciforme en los eritrocitos. Esta hemoglobina en situaciones de hipoxia del sujeto forma polímeros que hacen que el eritrocito se vuelva rígido y adquiera esa forma característica de "hoz" produciendo hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia y disfunción orgánica aguda y crónica.

Los heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado rasgo falciforme (fenotipo AS), condición generalmente benigna que no precisa seguimiento ni tratamiento específico, pero son personas en las que es recomendable realizar consejo genético si en un futuro quieren tener hijos. Los homocigotos o dobles heterocigotos, tienen enfermedad sintomática con varios fenotipos posibles (HbSS, HbSC, HbSβ+ o β0 talasemia y Hb S con otras hemoglobinas). En general los enfermos con HbSS y HbSβ0 talasemia presentan más afectación que el resto de los fenotipos, pero la expresión clínica de la enfermedad es variable y difícil de predecir.

En los pacientes homocigotos y heterocigotos compuestos se considera una enfermedad con una alta morbilidad y complicaciones agudas y crónicas graves que a menudo requieren ingreso hospitalario. El manejo de estos pacientes es complejo y requiere una atención multidisciplinar. El diagnóstico previo disminuye las complicaciones potencialmente mortales y permite realizar medidas profilácticas y terapéuticas para mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Los programas de cribado neonatal permiten identificar enfermedades congénitas graves que se puedan tratar en fase presintomática para disminuir la morbimortalidad de estos trastornos. La ECF no tiene manifestaciones clínicas al nacimiento y el diagnóstico precoz permite realizar profilaxis antibiótica, inmunización y educación sanitaria ante situaciones de alarma para identificar y disminuir las complicaciones graves, además de poder ofrecer consejo genético y detectar portadores sanos. Resultados del registro de ECF de la SEHOP (Sociedad Española de Hemato-On-

cología Pediátrica) indican que la mayoría del total de registros de ECF proceden del cribado neonatal.

El inicio del cribado neonatal de enfermedad falciforme en Euskadi comenzó el 26 de mayo de 2011. Se crea una comisión para el seguimiento de los resultados positivos del cribado, desde el Servicio de Salud Pública y a instancias del Consejo Asesor del Cribado Neonatal, con la colaboración de los hospitales de referencia por áreas geográficas con el objetivo de optimizar el cuidado de los afectados. Es un cribado universal, es decir, se realiza a todos los recién nacidos, previa firma del consentimiento informado, en una muestra de sangre (sangre del talón) de los recién nacidos a las 48 horas de vida. El laboratorio de salud pública detecta las bandas de hemoglobinas en el neonato por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y los reactivos BIORAD. Los resultados se añaden a la base de datos que permite identificar a la madre, su domicilio, teléfono de contacto y fenotipo obtenido del cribado de sangre de talón del recién nacido. Se crea un grupo de trabajo para analizar los resultados del cribado y establecer la estrategia de información y seguimiento a las familias y afectados. Forman parte del grupo la secretaria del cribado, neonatólogos, pediatras y hematólogos de las 4 áreas hospitalarias que centralizan el mayor número de partos. Cada área es flexible para diseñar la estrategia de acuerdo a sus recursos y debe controlar los resultados positivos del cribado, comprobar la concordancia en el resultado de la electroforesis posterior, informar a los pediatras y a las familias para realizar consejo genético y evaluar de forma programada a los homocigotos y dobles heterocigotos para su seguimiento y tratamiento.

En consecuencia, desde el laboratorio de salud pública se informa de los resultados positivos a los responsables del cribado de cada hospital y estos se encargan de avisar a los pediatras de atención primaria. Desde atención primaria se informa a las familias de los individuos heterocigotos (FAS y FAC), se confirma el resultado en una electroforesis de sangre periférica a partir de los 6 meses de vida del neonato y se realiza consejo genético. A los

TABLA I. RECOGE EL NÚMERO DE RECIÉN NACIDOS POR AÑO Y LAS MUESTRAS ANALIZADAS. SE OBSERVA EL NÚMERO TOTAL DE ENFERMOS Y PORTADORES DE ENFERMEDAD FALCIFORME. VEMOS QUE AUNQUE EL NÚMERO DE RECIÉN NACIDOS DISMINUYE DRÁSTICAMENTE A LO LARGO DE LOS AÑOS, EL NÚMERO DE PACIENTES POSITIVOS PARA ENFERMEDAD FALCIFORME (ENTRE PORTADORES Y ENFERMOS) NO SIGUE ESTA CORRELACIÓN TAN LLAMATIVA.

	Recién nacidos	Muestras analizadas	Enfermos	Portadores
2011 (cribado desde mayo)	21.642	10.818	4	44
2012	21.053	21.044	6	93
2013	19.496	19.489	3	101
2014	19.750	19.749	4	103
2015	19.215	19.210	7	123
2016	18.569	18.563	4	133
2017	17.389	17.387	4	127
2018	16.342	16.333	7	126
2019	15.695	15.688	3	135
2020	14.938	14.933	5	110
2021	14.446	14.440	2	107
2022 (hasta noviembre)	11.994	11.938	3	76

TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE LOS FENOTIPOS DE HEMOGLOBINOPATÍAS POR AÑO.

	Portadores		Homocigotos			
	HbS	HbC	SS	SBeta0	SC	Otros
Mayo 2011	37	7	4			
2012	80	18	4		1	1 FC
2013	85	16	2		1	
2014	93	10	3		1	
2015	103	20	7			
2016	120	13	4			
2017	111	17	3		1	
2018	109	17	6		1	
2019	115	21	2			1 FC
2020	95	18	4		1	
2021	88	19	2			
2022 (hasta noviembre)	65	11	2		1	
TOTAL	Portadores sanos: 1.288		Enfermos: 52			

pacientes heterocigotos y dobles heterocigotos (FS, FC, FSC) se les deriva a los 3 meses de vida al equipo de hematología infantil de cada hospital para prevenir las complicaciones de la enfermedad, iniciar el calendario vacunal para asplenia funcional según indicaciones de infectología infantil, iniciar la profilaxis anti-

biótica y realizar las pruebas diagnósticas y seguimiento por edad según la Guía de Enfermedad Falciforme de la SEHOP.

En las tablas I y II se indican los resultados obtenidos desde el inicio del cribado.

El aumento de positivos de enfermedad falciforme se debe a los fenómenos de migración,

sobre todo a la inmigración procedente de África, América Latina y Asia, que son áreas con mayor prevalencia de la enfermedad. Hemos analizado nuestra muestra según el país de procedencia y hemos observado que la mayoría de los enfermos provienen del continente africano con Nigeria a la cabeza.

En cuanto a las dificultades encontradas en este tiempo destacamos las duplicidades de identificación de algunos neonatos y cambios en los nombres y apellidos de los mismos, negación de datos por miedo a perder prestaciones, dificultades en la localización de las familias (móviles inexistentes, cambios de domicilio, familias no entienden las instrucciones...), dificultades para completar el estudio familiar y ajustarse a las citas (registran de forma frecuente fallos de asistencia a las consultas). En general son enfermos con una gran sobrecarga de tiempo de consulta de los diferentes pediatras y especialistas.

A pesar de las dificultades encontradas, gracias al cribado neonatal de enfermedad falciforme se puede realizar consejo genético en todos los afectados y prevenir y tratar de forma más eficaz las complicaciones en los niños homocigotos y dobles heterocigotos. El diagnóstico, seguimiento y tratamiento precoz de los enfermos ha cambiado el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Es importante la educación de las familias y del personal sanitario para optimizar los recursos existentes para estos niños.

Especial agradecimiento por su trabajo previo a Mercedes Espada y Aurora Navajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Memoria 2018 Programa de Cribado Neonatal de la CAPV. País Vasco; 2019. Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_talon/es_def/adjuntos/Memoria-Programa-Metabolopatias-CAPV-2018.pdf.
2. Cela E, Ruiz A, Cervera A. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. CeGe editores. Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica; 2019. Available from: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>.

3. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M, Beléndez C, Berruero R, Ruiz A, et al.; SEHOP-Hemoglobinopathies Study Group (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas). National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(7). doi: 10.1002/pbc.26322.
4. Mandal AK, Mitra A, Das R. Sickle Cell Hemoglobin. *Subcell Biochem*. 2020; 94: 297-322. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_12.
5. Mburu J, Odame I. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. *Int J Lab Hematol*. 2019; 41 Suppl 1: 82-8. doi: 10.1111/ijlh.13023.
6. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol*. 2016; 91(1): 5-14. doi: 10.1002/ajh.24235.