



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### CASO CLÍNICO

## Síndrome hiperhemolítico en gestante con drepanocitosis: desenlace fatal

María Guzmán Muñoz<sup>a,\*</sup>, Ana Cano Cuetos<sup>a</sup>, Teresa Pascual García<sup>b</sup>, Aníbal Nieto Díaz<sup>a</sup>, Noemí Martínez Parrondo<sup>a</sup>, Soraya Heron Iglesias<sup>a</sup> y Álvaro Zapico Goñi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 17 de enero de 2012; aceptado el 26 de enero de 2012

Accesible en línea el 24 de marzo de 2012

### PALABRAS CLAVE

Drepanocitosis;  
Gestación;  
Transfusiones;  
Pronóstico;  
Reacción hemolítica

### KEYWORDS

Sickle cell disease;  
Pregnancy;  
Transfusions;  
Outcome;  
Hemolytic reaction

**Resumen** La drepanocitosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de una hemoglobina anómala. Afecta principalmente a la raza negra. Su diagnóstico y su tratamiento en la gestante son de vital importancia, ya que puede tener repercusiones fatales tanto para la madre como para el feto. Presentamos el caso de una gestante de raza negra con drepanocitosis, el manejo de la patología y desenlace del mismo.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Hyperhemolytic syndrome in a pregnant woman with sickle cell disease: fatal outcome

**Abstract** Sickle cell disease is characterized by the presence of abnormal hemoglobin. This entity primarily affects the black population. Diagnosis and treatment of sickle cell disease in pregnant women is essential as outcome can be fatal for both mother and fetus. We report the case of a pregnant black woman with sickle cell disease. The management and outcome are discussed.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La drepanocitosis es una enfermedad cada vez más prevalente en nuestro medio. Pensamos que es necesario el diag-

nóstico correcto de la misma y conocer el tratamiento adecuado para evitar posibles complicaciones tanto para la gestante como para el feto. Se trata de un síndrome inflamatorio crónico, caracterizado por la presencia de un tipo de hemoglobina anormal. También llamada de células falciformes, está originada por la mutación de un aminoácido en una de las cadenas de la hemoglobina. Su transmisión es autosómica dominante y es la hemoglobinopatía que más morbilidad origina en la gestante y en el feto. Se estima que el 8% de los africanos que residen en América portan al menos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mguzmanm1@gmail.com](mailto:mguzmanm1@gmail.com)  
(M. Guzmán Muñoz).

un cromosoma anormal, por lo que es la hemoglobinopatía más común de los Estados Unidos<sup>1-3</sup>. Pero la razón de mortalidad en la gestante con drepanocitosis ha disminuido significativamente desde los años setenta<sup>2</sup>.

Se ha visto que incrementa el riesgo de complicaciones durante el embarazo.

Los riesgos maternos incluyen: dolores preparto, crisis en el posparto, infecciones del tracto urinario, complicaciones pulmonares, anemia, hipertensión gestacional, preeclampsia o eclampsia, e incluso muerte por eventos tromboembólicos.

Las complicaciones fetales incluyen partos pretérmino, crecimiento intrauterino retardado (CIR), distrés fetal durante el parto y riesgo alto de mortalidad perinatal<sup>1-3</sup>.

Las transfusiones profilácticas son utilizadas frecuentemente, aunque se ha visto que pueden estar asociadas a complicaciones, pero algunos estudios prospectivos han demostrado disminución de la mortalidad perinatal y materna<sup>4</sup>.

Exponemos el caso clínico de una gestante de 32 años con anemia de células falciformes.

## Caso Clínico

Mujer de 32 años, natural de Nigeria.

AP: alfa talasemia. Doble heterocigota para hemoglobinopatía C/S.

AO: 2 abortos. Parto eutócico en febrero de 2009 y cesárea en junio de 2010.

Durante la última gestación presentó de forma episódica dolores óseos en forma de artralgias incapacitantes, en relación con crisis vasclusivas. El 17 de junio del año 2010 se realizó una cesárea urgente por no progresión de parto y riesgo de pérdida del bienestar fetal. Tras la cesárea, la paciente requirió la administración de 2 concentrados de hematíes (CH) por hemoglobina de 6,1 g/dL.

Una semana tras el alta, la paciente ingresó en el servicio de medicina interna con el diagnóstico de crisis hemolítica de probable origen transfusional asociado a hemólisis en el contexto de fiebre y neumonía, que se resolvió con antibioterapia empírica.

En septiembre del año 2010, la paciente vuelve a ingresar a cargo de hematología por nueva crisis hemolítica y fiebre de probable origen urinario. Con el diagnóstico de crisis vasclusiva y síndrome hemolítico de origen mixto (autoanticuerpos y hemoglobinopatía), se administra antibioterapia empírica y medidas de soporte con hidratación, alcalinización, analgesia, oxigenoterapia, heparina de bajo peso molecular y transfusión de CH.

Tras la transfusión, se detecta empeoramiento de la hemólisis, con aparición de insuficiencia renal aguda e hipertensión arterial secundaria. Se administran esteroides e inmunoglobulinas, e inicia diálisis, sin mejoría, por lo que se realiza plasmáferesis y tratamiento con rituximab, sin éxito. La paciente comienza con fiebre vespertina de probable causa bacteriana (hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo). Se inicia tratamiento con ceftazidima, ciprofloxacino, fluconazol (por mucositis) y teicoplanina. A pesar de ello, la paciente continúa con fiebre, empeoramiento respiratorio asociado a insuficiencia cardíaca, con derrame pericárdico que motiva su ingreso en la unidad de cuidados intensivos el 22 de octubre de 2010. Se realiza un

ecocardiograma objetivándose la presencia de un trombo filiforme en la cava inferior, procedente del catéter de diálisis, iniciándose anticoagulación con heparina a dosis bajas. Dada la insuficiencia respiratoria y la sepsis de origen sin filiar, se instaura tratamiento con expansores de volumen, noradrenalina y antibioterapia empírica con amikacina, meropenem, teicoplanina y caspofungina. Permanece en anuria, por lo que se decide depuración extracorpórea. A las 24 h del ingreso se realiza una biopsia de médula ósea encontrándose un síndrome hemofagocítico, ante lo que se inicia tratamiento con etopósido. A pesar del tratamiento, persisten la fiebre y la hemólisis, con descenso progresivo de las cifras de hemoglobina y empeoramiento del cuadro.

La paciente fallece en situación de anemia severa (Hb 2 a pesar de transfusión previa en alícuotas), por fracaso multiorgánico el 23 de octubre de 2010.

## Discusión

Como hemos mencionado anteriormente, la enfermedad de células falciformes es un grupo de desórdenes caracterizado por la presencia de una hemoglobina anormal. Tradicionalmente, se creía que era una enfermedad benigna, protectora frente a la malaria, pero actualmente no se considera así<sup>5</sup>.

Esta enfermedad incluye la anemia drepanocítica y varios genotipos heterocigóticos, caracterizados todos ellos por la presencia de anemia hemolítica crónica y complicaciones vasclusivas<sup>6</sup>. Puede coexistir con alfatalasemia, sobre todo en la raza negra<sup>5</sup>.

Como hemos mencionado anteriormente, el 8% de los americanos de origen africano portan al menos un cromosoma anormal, por lo que es la hemoglobinopatía más común en los Estados Unidos<sup>1,2,5</sup>.

Causa anemia y crisis vasclusivas que afectan a todos los órganos, incluyendo hueso, corazón, pulmón, riñón, sistema digestivo, y cerebro. Estos pacientes pueden permanecer grandes periodos hospitalizados por tales complicaciones<sup>3</sup>, que son debidas al aumento de la cantidad de células falciformes en condiciones de hipoxia, acidosis, deshidratación e hipotermia, aumentando así la viscosidad sanguínea<sup>5</sup>.

Esta patología está relacionada con aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo<sup>1-4</sup>.

Los riesgos maternos incluyen dolor y crisis durante la gestación y el puerperio, infecciones de orina, complicaciones pulmonares, anemia, hipertensión gestacional, preeclampsia o eclampsia, aumento del riesgo de cesárea y muerte debido a eventos tromboembólicos<sup>1-5,7</sup>. Se ha observado que la gestación incrementa las crisis vasclusivas y el dolor, y que tales complicaciones varían en función del genotipo y del grado de anemia<sup>2</sup>.

Las complicaciones fetales incluyen CIR probablemente debido a la estasis vascular de la unidad útero-placentaria, distrés fetal durante el parto, parto prematuro y aumento del riesgo de mortalidad perinatal<sup>1-3,5,7,8</sup>.

Las pacientes con drepanocitosis constituyen el 1% de todas las muertes maternas, con una mortalidad materna global del 0,45 al 3,7% y perinatal del 2 al 12%<sup>2</sup>.

Por ello en estas mujeres los cuidados prenatales desempeñan un papel muy importante en el manejo de la anemia y de las crisis a través de la suplementación con hierro y folatos, tratamiento sistemático de las infecciones y monitorización del bienestar fetal<sup>3</sup>.

La transfusión profiláctica ha sido el tratamiento de elección en pacientes con anemia drepanocítica. Las posibles indicaciones para la transfusión son anemia asociada a compromiso cardiorrespiratorio, preclampsia refractaria y síndrome torácico agudo, pero el impacto de la transfusión en este grupo es controvertido<sup>1,4,6,7,9</sup>. Los estudios al respecto han presentado resultados dispares; algunos indican que la transfusión profiláctica disminuye solo el número de eventos vasoclusivos y que podría mejorar el pronóstico tanto materno como fetal<sup>1,4,9</sup>. Algunos autores han observado que la incidencia de las crisis disminuye significativamente en mujeres con transfusiones profilácticas, comparado con mujeres en las que no se realizó, pero estos hallazgos son ampliamente discutidos<sup>9</sup>. No se han visto beneficios sobre la circulación útero-placentaria en gestantes con una transfusión profiláctica<sup>4</sup>.

Como hemos observado en el caso anteriormente expuesto, la formación de aloanticuerpos contra los antígenos eritrocitarios es una de las complicaciones de la transfusión. Esta complicación no se observa con mucha frecuencia. Además, mejoras en la selección del donante evitarían una proporción importante de tales eventos<sup>1,4,6</sup>.

Para entender de forma adecuada este cuadro es importante señalar que, además de la hemólisis aloinmunitaria y autoinmunitaria, un tercer tipo de lisis debería ser explicada y esta ocurre cuando las células o los tejidos son dañados por reacciones inmunológicas, en las que las células actúan como inocentes espectadoras. Está causada por un anticuerpo que no es desarrollado en respuesta a antígenos intrínsecos de la célula lisada<sup>10</sup>. Se cree que este es el mecanismo implicado en los casos de hemólisis postransfusional, en los pacientes con anemia drepanocítica.

Ocurre aproximadamente 5-10 días después de la transfusión, resultando una disminución de la hemoglobina, como resultado de la destrucción de las células transfundidas, de sus propios eritrocitos y de la supresión de la eritropoyesis<sup>6</sup>.

Este tipo de reacciones podría corresponder a la llamada «bystander immune histolysis», que corresponde a una destrucción inmunitaria de las células por anticuerpos dirigidos contra un antígeno que no es un componente intrínseco de la célula. Este tipo de reacciones, como hemos explicado anteriormente, se pueden dar en pacientes con anemia drepanocítica y que han recibido una transfusión. Una de las características de estas reacciones es que la hemoglobina de la paciente es significativamente más baja después de la transfusión que antes. Esto sugiere que los propios eritrocitos de la paciente están siendo destruidos, aparte de las células transfundidas<sup>6,10</sup>.

La formación de estos anticuerpos desencadenaría un cuadro de hemólisis fatal, como ocurrió en el caso expuesto, con una mortalidad muy alta. En pacientes con anemia drepanocítica, sus propios eritrocitos tienen una vida media inferior a la habitual y además desarrollan supresión de la eritropoyesis que puede ser causada por una infección o por una transfusión<sup>10</sup>.

Se han propuesto numerosos mecanismos que podrían influir en esta respuesta patológica. Un mecanismo es el desarrollo de autoanticuerpos temporales. Demeshek enfatizó que es una reacción aloinmunitaria que resulta en un estado temporal de pseudoautoinmunidad. Estas reacciones transitorias deberían ser diferenciadas de las verdaderas reacciones autoinmunitarias, que se autoperpetúan, de estas que están

basadas en un antígeno exógeno y que resultan en un autoinmunity transitoria. Otros mecanismos implicados para explicar este fenómeno son la hemólisis reactiva, la adsorción de complejos antígeno-anticuerpo desde el plasma, la alteración de los antígenos celulares a causa de infecciones o fármacos, o el desarrollo de aloanticuerpos a causa de reacciones cruzadas<sup>10</sup>.

También se produce la suspensión de la eritropoyesis, contribuyendo al empeoramiento de la anemia. La reticulocitopenia no siempre es una característica de estas reacciones, aunque muchos de estos pacientes tienen un número inferior de los mismos<sup>6</sup>.

El diagnóstico está basado en una historia exhaustiva y análisis de laboratorio, visualizándose hemoglobinuria. En muchos casos, la valoración de anticuerpos es negativa, pero una electroforesis de la hemoglobina, podría ayudar al correcto diagnóstico, ya que demostraría una destrucción de los eritrocitos del donante probado por la falta de hemoglobina A<sup>6</sup>.

El manejo correcto de estas pacientes no está claramente definido, ya que la transfusión podría conducir a una caída posterior importante de la hemoglobina y el hematocrito, y por ello no debe de ser indicada, a menos que la vida de la paciente corra peligro. Los corticosteroides, la inmunoglobulina por vía intravenosa y la eritropoyetina pueden ser beneficiosos en el manejo de las pacientes en las que ya se ha instaurado el cuadro hemolítico. También se puede asociar eritropoyetina o rituximab (anticuerpo monoclonal que se dirige contra la unión de los linfocitos B con el CD20)<sup>6,10</sup>, medidas que fueron empleadas en nuestra paciente.

Como hemos mencionado anteriormente, minimizar las transfusiones y la elección de un donante adecuado es imprescindible para evitar el cuadro, ya que las transfusiones pueden incrementar la viscosidad de la sangre a un grado mayor. Por ello, la hemoglobina postransfusional no debería exceder los 9-10 g/dl<sup>6</sup>.

Actualmente, se está estudiando el empleo de autotransfusión. En la enfermedad de las células falciformes, donde el porcentaje de hemoglobina S es alrededor del 85%. La preservación sanguínea es generalmente evitada, ya que la atmósfera hipóxica donde se encuentra aumentaría la transformación en células falciformes de los eritrocitos y la reinfusión podría favorecer las crisis. Sin embargo, en pacientes en los que este porcentaje es del 20-30%, donde existe un porcentaje de hemoglobina normal en torno del 80%, podría ser posible este tratamiento, por lo que solo un pequeño porcentaje de eritrocitos cambiaría de forma durante el almacenaje, pero cuando se reoxigenen dentro del cuerpo, las células volverían a su forma normal, ya que dentro de la circulación las células con hemoglobina S pueden cambiar de forma en áreas de relativa hipoxia y volver a ser esféricas dentro de la circulación pulmonar<sup>11</sup>. De todas formas, este tratamiento todavía está en estudio y no debería ser indicado de forma primaria.

## Conclusiones

1. La enfermedad de las células falciformes es muy compleja, asociada a importantes complicaciones materno-fetales en la gestación, por lo que requiere un seguimiento exhaustivo.

2. El uso de transfusiones como tratamiento está muy discutido, debiendo indicarse solo en situaciones de gravedad extrema ya que, como hemos expuesto en nuestro caso, puede generar reacciones autoinmunitarias con un pronóstico fatal.

## Bibliografía

1. Gilli SC, De Paula EV, Biscaro FP, Marques JF, Costa FF, Saad ST. Third-trimester erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *Int J Gynecol Obstet.* 2007;96:8–11.
2. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:125.e1–5.
3. Barfield WD, Barradas DT, Manning SE, Kotelchuck M, Shapiro-Mendoza CK. Sickle cell disease and pregnancy outcomes. Women of African descent. *Am J Prev Med.* 2010;38:S542–9.
4. Ngô C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, Goffinet F, Galactéros F, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:138–42.
5. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med.* 2009;122:507–12.
6. Scheunemann LP, Ataga KI. Delayed haemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am J Med Sci.* 2010;3:266–9.
7. Rajab KE, Issa AA, Mohammed AM, Ajami AA. Sickle cell disease and pregnancy in Bahrain. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;93:171–5.
8. Tan TL, Seed P, Oteng-Ntim E. Birthweights in sickle cell trait pregnancies. *BJOG.* 2008;115:1116–21.
9. Koshy M, Burd L, Wallace D, Moawad A, Baron J. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med.* 1988;319:1447–52.
10. Petz LD. Bystander immune cytotoxicity. International Society of Haematology-European and African Division. 2007. Budapest, Hungary.
11. Okunuga A, Skelton VA. Use of cell salvage in patients with sickle cell trait. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:37–45.