

BETA-TALASEMIA MENOR DURANTE EL EMBARAZO: REPORTE DE UN CASO.

MINOR BETA-THALASSEMIA DURING PREGNANCY: CASE REPORT.

Felipe Cid¹, Julio Vargas¹, Paola Bravo¹, Claudia Cid², Camila Valdés¹, José Salazar¹, Jorge Rojas¹, Andrés Vallette¹, Karina Yévenes¹.

¹Interno de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Interna de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

RESUMEN

Introducción: Las talasemias son un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas, cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias de las cadenas de globina. Se manifiesta en una amplia gama de cuadros clínicos que van desde la muerte intrauterina hasta la microcitosis asintomática sin anemia. El depósito de hierro constituye la complicación más importante de la talasemia y su mayor preocupación en el manejo.

Caso Clínico: Paciente de sexo femenino, 39 años, multigesta de 2 con antecedente de un aborto de primer trimestre y beta-talasemia menor que le confiere anemia leve microcítica asintomática desde la infancia que no requiere transfusiones o quelación de hierro.

Cursó un embarazo controlado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) sin complicaciones, con suplemento de ácido fólico durante embarazo, sin suplemento de hierro o de transfusiones sanguíneas. En ecografía obstétrica a las 40+1 semanas se aprecia feto creciendo en percentil 96, sin signos de insuficiencia cardíaca ni hidrops fetal. Polihidramnios (índice de líquido amniótico de 29.3). Se decide interrupción a las 40+1 semanas vía cesárea, procedimiento que terminó sin incidentes ni complicaciones posteriores, por lo que se procede al alta hospitalaria.

Discusión: En aquellos casos de pacientes con Talasemia menor, un embarazo es viable si se mantiene un estricto control clínico y de laboratorio, con monitoreo estricto cardiovascular para conservar una hemoglobina cercana a 10 g/dl, para así prevenir efectos deletéreos de la sobrecarga de hierro y el estado de hipercoagulabilidad.

PALABRAS CLAVE: *talasemia menor; transfusiones; quelación de hierro; hipercoagulabilidad.*

ABSTRACT

Introduction: Thalassemias are a heterogeneous group of congenital alterations, whose common characteristic is a defect in the synthesis of one or more of the globin chains. It manifests itself in a wide range of clinical conditions ranging from intrauterine death to asymptomatic microcytosis without anemia. Iron deposition is the most important complication of thalassemia and its major management concern.

Clinical Case: A 39-year-old female patient, with two previous pregnancies, with a history of a first-trimester miscarriage and minor beta-thalassemia that conferred her mild asymptomatic microcytic anemia since infancy that did not require iron transfusion or chelation.

She underwent controlled pregnancy in the Clinical Hospital of the University of Chile (HCUCH) without complications, with of folic acid supplementation during pregnancy, without blood transfusions or iron supplementation.

Obstetric ultrasonography of 40 + 1 weeks shows a fetus growing at the 96th percentile, with no signs of heart failure or fetal hydrops. Polyhydramnios (amniotic fluid index 29.3).

At 40 + 1 weeks it was decided to terminate the pregnancy via cesarean section, a procedure that ended without incidents or subsequent complications, so she was discharged.

Discussion: In cases of patients with minor thalassemia, a pregnancy is feasible if strict clinical and laboratory monitoring is maintained, with strict cardiovascular monitoring to maintain hemoglobin close to 10g /dl, in order to prevent iron overload deleterious effects and hypercoagulability state.

KEYWORDS: *Beta-thalassemia minor; transfusions; iron chelation; hypercoagulability.*

INTRODUCCIÓN

Las talasemias son un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas, cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias de las cadenas de globina. Se manifiesta en una amplia gama de cuadros clínicos que van desde la muerte intrauterina hasta la microcitosis asintomática sin anemia.

El depósito de hierro constituye la complicación más importante de la Talasemia y su mayor preocupación en el manejo (1). En pacientes que no reciben transfusiones la absorción anormal del hierro resulta en un incremento en los depósitos de hierro de 2 a 5 g por año (2, 3).

Si el depósito de hierro progresa, la capacidad de la transferrina sérica, la principal proteína de transporte de hierro, que une y desintoxica hierro puede ser excedida y una fracción no unida puede promover a la generación de radicales libres, lo que causa daño (4, 5).

En ausencia de una terapia de quelación la acumulación de hierro resulta en una disfunción progresiva del corazón, hígado y glándulas endocrinas (1). La sobrevida de las pacientes con beta-talasemia está determinada por la magnitud de hierro depositado dentro del corazón (6, 7).

Con el incremento en la tasa de sobrevivencia de pacientes con Talasemia en las décadas pasadas la atención se ha centrado en la función endocrina anormal. El hierro depositado en la hipófisis anterior es la causa principal de alteraciones de la madurez sexual; reportado en un 50% de las personas afectadas con esta condición (8). La diabetes mellitus es observada en un 5% de los adultos (8), la hiperinsulinemia ocurre como consecuencia de una extracción reducida de insulina por el hígado, llevando a un estado de "cansancio" de las células beta y una reducción de las concentraciones de insulina. También existe daño del

páncreas exocrino. El depósito de hierro a largo plazo produce daño en la tiroides, paratiroides y glándula adrenal (9, 10), y puede provocar hipertensión pulmonar, dilatación ventricular derecha y enfermedad pulmonar restrictiva (11, 12-15).

La eritropoyesis ineficaz severa resulta en expansión de la médula tanto como 30 veces sobre el nivel normal. Condicionan anemia tanto un aumento en el volumen plasmático como resultado del shunt a este nivel, como una progresiva esplenomegalia. La expansión en la médula también resulta en deformaciones características del esqueleto y la cara, así como de osteopenia y defectos focales en la mineralización ósea (16, 17) y puede ser agravada por un síndrome doloroso periarticular caracterizado histológicamente por microfracturas y osteomalacia (18).

Hay variantes mayores, intermedias y menores de la Talasemia, estas categorías están definidas por la severidad clínica, que se corresponde con el número de deleciones de los genes HBB en el cromosoma 11 que generan las anomalías. En la beta-talasemia homocigota faltan los mensajes para ambas cadenas beta, y la anemia severa y la lesión orgánica secundaria caracteriza la evolución clínica de la enfermedad: en la beta-talasemia intermedia pueden faltar ambas cadenas beta, pero el cuadro se modifica porque hay una reducción paralela de las cadenas alfa por un defecto hereditario en ese locus. Los pacientes de este grupo pueden presentar una anemia moderada, pero no necesitan transfusiones. La beta-talasemia menor obedece a la falta de sólo un locus de los genes de globina y determina microcitosis con anemia leve sin clínica significativa. Su mayor significancia reside en la confusión con la anemia ferropénica y la ferroterapia inapropiada que habitualmente se indica en estos individuos.

Existen escasos reportes de esta condición asociada a

embarazo, se sabe poco acerca de su manejo y de las complicaciones que puede tener en el embarazo. Presentamos una paciente portadora de Talasemia, en la cual se manejó su embarazo en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, 39 años, G2P1A0, con antecedente de un aborto de 1er trimestre y beta-talasemia menor que le confiere anemia leve microcítica asintomática desde la infancia que no requiere transfusiones o quelación de hierro

Cursó un embarazo controlado en Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) sin complicaciones, con suplemento de ácido fólico durante embarazo, sin suplemento de hierro o de transfusiones sanguíneas. Exámenes de laboratorio a las 24+3 semanas de edad gestacional presentaban hematocrito(Hto) 29.8%, hemoglobina(Hb) 9.3g/dl, volumen corpuscular medio(VCM) 65.2fl, concentración de hemoglobina corpuscular media(CHCM) 31.2g/dl y en los exámenes de las 30+1 semanas la madre presentaba Hto 33%, Hb 10.1g/dl, VCM 66.0fl y CHCM 31 g/dl. Clínica obstétrica y ecotomografías del primer y segundo trimestre se encontraban dentro de rangos normales, aunque la madre evidenció clínica anémica leve.

En ecotomografía obstétrica de las EG 40+1 se aprecian feto creciendo en percentil 96, sin signos de insuficiencia cardíaca ni hidrops fetal. Relación cerebro-placenta normal. Polihidroamnios (ILA 29.3). Placenta posterior alta, presentación cefálica. Estimación de peso fetal de 4264g.

Paciente acude a las 40+1 semanas de EG al Servicio de Urgencia Obstétrica del HCUCH por clínica de contracciones uterinas dolorosas aisladas. Se decide interrupción del embarazo vía cesárea, procedimiento que terminó sin incidentes ni complicaciones posteriores, por lo que se procede al alta hospitalaria. Exámenes de laboratorio al tercer mes post parto mostraban Hto 36.3%, Hb 10.6g/dl, VCM 60.5ft, CHCM 29.2g/dl y cinética de fierro dentro de rango.

Paciente otorga su autorización, por medio de la firma del

consentimiento informado, para que se presente su caso.

DISCUSIÓN

Es infrecuente que la Talasemia mayor represente un problema para el obstetra, dado que la sobrecarga de hierro asociada a esta patología suele provocar falta de crecimiento puberal y retraso del desarrollo sexual. A menudo, estas pacientes son infértiles y anovulatorias, y presentan hipogonadismo hipogonadotrófico por depósito de hemosiderina en el hipotálamo y la hipófisis (19). Nuestra paciente experimentó 1 embarazo previo con resultado de aborto espontáneo, lo cual no fue atribuido a su condición. El embarazo puede precipitar una insuficiencia cardíaca, lo cual no fue observado.

En este estado de sobrecarga de hierro, estas pacientes requieren un monitoreo cardiovascular estricto con mantenimiento de un nivel de hemoglobina de 10 g/dl. La talasemia intermedia y la talasemia menor no constituyen impedimento para el embarazo, pero requieren suplementos adicionales de ácido fólico (20), lo cual sí fue indicado en nuestra paciente.

La enfermedad es usualmente tratada con transfusiones. Sin embargo, esto causa una severa acumulación de hierro que resulta en una progresiva falla orgánica. Profundos cambios en la hemostasia han sido observados en pacientes con beta-talasemia mayor, intermedia o menor, la presencia de una incidencia mayor a la normal en pacientes con talasemia intermedia, y la existencia de anormalidades hemostáticas protrombóticas en la mayoría de los pacientes, aun en los de muy corta edad, han llevado a reconocer la existencia de un estado de hipercoagulabilidad en estas pacientes. Sin embargo, esto no aconteció en nuestra paciente.

Un amplio rango de test de laboratorio ha aportado sólida evidencia de la existencia de un estado de hipercoagulabilidad crónica en la talasemia, particularmente, en pacientes esplenectomizadas con talasemia intermedia que reciben transfusiones regulares. Los pacientes talasémicos tienen bajos niveles de proteína C y S; muestran una menor tasa de consumo de plaquetas, y muestran activación plaquetaria, monocitos granulocitos y activación endotelial. Existe un aumento de los niveles plasmáticos de péptidos y

dímero D que sugiere una continua generación de trombina y una disminución en la fibrinólisis. La trombosis típicamente es un episodio complicado con una activación temporal de la hemostasia. En contraste, los marcadores de activación plaquetaria y de la coagulación están persistentemente elevados en la mayoría de los pacientes talasémicos, aun en ausencia de un evento tromboembólico (21). La presencia de un estado de hipercoagulabilidad persistente con una infrecuente ocurrencia de eventos trombóticos sugiere que este fenómeno en la talasemia es subclínico y ha sido asociado con hallazgos de autopsia de trombos en la microvasculatura pulmonar y cerebral (22).

El agregar terapia antitrombótica profiláctica ha sido sólo recientemente sugerida para pacientes de alto riesgo con beta-talasemia intermedia que son expuestos a un factor de riesgo trombótico (por ejemplo cirugía, inmovilización, embarazo). Los pacientes con talasemia mayor que han desarrollado un evento trombótico agudo deberán ser considerados para terapia antitrombótica prolongada (23).

Concluimos por tanto que la presencia de talasemia menor en la madre fue exitosamente controlado, pero eso sí es un

factor a considerar en aquellas pacientes que no responden adecuadamente a la ferroterapia indicada normalmente, ya que pueden presentar rasgos de esta enfermedad, que si bien no afectan la normal evolución del embarazo, pueden producir algunas complicaciones no menores.

Correspondencia

Felipe Andrés Cid Troncoso.
felipecidt@gmail.com

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 10 de septiembre de 2016.

Aceptado el 14 de noviembre de 2016.

Publicado el 20 de diciembre de 2016.

Este trabajo fue realizado con el debido consentimiento informado del paciente.

Referencias

1. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739-61. (Erratum, *Blood* 1997; 89: 2621).
2. Pippard MJ, Callender ST, Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassemia intermedia. *Lancet*. 1979; 2: 819-21.
3. Pootrakul P, Kitcharoen K, Yansukon P. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood*. 1988; 71: 1124-9.
4. Risdon RA, Flynn DM, Barry M. The relation between liver iron concentration and liver damage in transfusional iron overload in thalassaemia and the effect of chelation therapy. *Gut*. 1973; 14: 421.
5. Hershko C, Weatherall DJ. Iron-chelating therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1988; 26: 303-45.
6. Hershko C, Konijn AM, Link G. Iron chelators for thalassaemia. *Br J Haematol*. 1998; 101: 399-406.
7. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, Allen CJ, Farrell DE, Harris JW. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994; 331: 567-73.
8. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994; 331: 574-8.
9. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol*. 1995; 42: 581-6.
10. Magro S, Puzzon P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Santis V, Alberti A. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol*. 1990; 84: 72-6.
11. Sklar CA, Lew LQ, Yoon DJ, David R. Adrenal function in thalassemia major following long-term treatment with multiple transfusions and chelation therapy: evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 327-30.
12. Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J*. 1997; 134: 532-7.
13. Bacalo A, Kivity S, Heno N, Greif Z, Greif J, Topilsky M. Blood transfusion and lung function in children with thalassemia major. *Chest*. 1992; 101: 362-70.
14. Factor JM, Pottipati SR, Rappaport I, Rosner IK, Lesser ML, Giardina PJ. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major and the role of iron overload. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 1570-4.
15. Tai DYH, Wang YT, Lou J, Wang WY, Mak KH, Cheng HK. Lung in thalassaemia major patients receiving regular transfusion. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1389-94.
16. Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-Witmer G. Bone disease in children with homozygous beta-thalassemia. *Bone Miner*. 1990; 8: 69-86.
17. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int*. 1992; 397-9.
18. Gratwick GM, Bullough PG, Bohne WHO, Markenson AL, Peterson CM. Thalassemia osteoarthropathy. *Ann Intern Med*. 1978; 88: 949-501.
19. Kanhai HH. Management of severe red cell immunization in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1990; 42: S90.
20. Leung CF, Lao TT, Chang AM. Effect of folate supplement on pregnant women with beta-thalassemia minor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989; 33: 209. Published Online, January 1, 2002.
21. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, Goldfarb A, Gillis S, Rachmilewitz EA, Abramov A, MacLouf J, Godefray YC, De Raucourt E, Guillin MC. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassemia major is already present in childhood. *Br J Haematol*. 1999; 107: 739-46.
22. Sonakul D, Pacharee P, Laohapand T, Fucharoen S, Wasi P. Pulmonary artery obstruction in thalassemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1980; 11: 516-23.
23. Hassoun H, Wang Y, Mohini VJ, Palek J, Aish L, Aish IS, Liu S, Chishti AH. Targeted inactivation of murine band 3 (AEI) gene produces a hypercoagulable

state causing widespread thrombosis in vivo. *Blood*. 1998; 92: 1785-92.