

# Abordaje de las anemias no autoinmunes

## Un reto terapéutico. Delta/ $\beta$ -talasemia

### Approach to nonautoimmune anemias

#### A therapeutic challenge. Delta/ $\beta$ -thalassemia

CÉSAR ALFONSO GÓMEZ-FONTALVO, MELISSA MOGOLLÓN-VARGAS, JUAN JAVIER GARAVITO, CLAUDIA LUCÍA PINILLA-PINZÓN • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2887>

### Resumen

**Introducción:** las  $\beta$ -talasemias resultan de la síntesis reducida o ausente de cadenas  $\beta$ -globina. En la delta-betatalasemia se afectan los genes  $\beta$  y  $\delta$ . Las  $\beta$ -talasemia son un tipo de hemoglobinopatía con alta prevalencia, representan un impacto significativo en morbilidad y generan altos costos para el sistema de salud.

**Caso clínico:** mujer de 44 años con  $\delta\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones sanguíneas, con complicaciones dadas por sobrecarga de hierro, enfermedad ósea, endocrina, esplenomegalia sintomática e hipersplenismo, en quien se realizó esplenectomía por vía abierta sin complicaciones inmediatas y quien al seguimiento a 18 meses no ha presentado complicaciones ni requerimientos transfusionales.

**Conclusiones:** los pacientes con talasemias tienen alta prevalencia de complicaciones como la esplenomegalia sintomática, el hipersplenismo y la sobrecarga de hierro secundaria a la terapia transfusional a pesar de la quelación de hierro. Existen pocos escenarios de manejo, siendo el trasplante de células hematopoyéticas de alto costo y poca disponibilidad; surgiendo la esplenectomía como una opción terapéutica. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2887>).

**Palabras clave:** talasemias, hemoglobinopatías, anemia hemolítica crónica, sobrecarga de hierro, esplenectomía.

### Abstract

**Introduction:**  $\beta$ -thalassemias result from reduced or absent  $\beta$ -globin chain synthesis. In delta-beta thalassemia, the  $\beta$  and  $\delta$  genes are affected.  $\beta$ -thalassemias are a highly prevalent type of hemoglobinopathy with a significant impact on morbidity and mortality and high costs for the healthcare system.

**Clinical case:** a 44-year-old woman with  $\delta\beta$ -thalassemia, who was dependent on blood transfusions and had complications from iron overload, bone and endocrine disease, symptomatic splenomegaly and hypersplenism, underwent open splenectomy with no immediate complications. At her 18-month follow-up she had had no complications or need for transfusions.

**Conclusions:** patients with thalassemia have a high prevalence of complications like symptomatic splenomegaly, hypersplenism and iron overload secondary to transfusion therapy, despite iron chelation. There are few management options, given the low availability and high cost of hematopoietic cell transplantation; thus, splenectomy has arisen as a therapeutic option. (*Acta Med Colomb* 2022; 48 (suplemento). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2887>).

**Keywords:** thalassemias, hemoglobinopathies, chronic hemolytic anemia, iron overload, splenectomy.

Dr. César Alfonso Gómez-Fontalvo: Residente de Tercer Año Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud; Dra. Melissa Mogollón-Vargas: Especialista en Medicina Interna. Unidad de Hematología Hospital Universitario de Santander; Dr. Juan Javier Garavito: Médico General. Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud; Dra. Claudia Lucía Pinilla-Pinzón: Especialista en Hematología. Unidad de Hematología Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga (Colombia). Correspondencia: Dr. César Alfonso Gómez Fontalvo. Bucaramanga (Colombia). E-Mail: cesaragf92@gmail.com Recibido: 13/X/2022 Aceptado: 16/XI/2022

### Introducción

Las hemoglobinopatías se encuentran entre las enfermedades monogénicas más frecuentes en todo el mundo. Aproximadamente entre 1 y 5% de la población mundial es portadora de una mutación genética causal de talasemia (1).

Las talasemias son un tipo de hemoglobinopatía causado por el desequilibrio de las cadenas alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ) de

globina que forman la hemoglobina A. Dependiendo del gen afectado, la talasemia se clasifica en  $\alpha$ - o  $\beta$ -talasemia, lo que da como resultado la acumulación y precipitación de las cadenas  $\alpha$  o  $\beta$  libres en los precursores de glóbulos rojos afectados respectivamente. La  $\beta$ -talasemia es la más común de las dos talasemias. En la delta-betatalasemia se afectan los genes  $\beta$  (HBB) y  $\delta$  (HBD), son menos frecuentes, pero

de igual complejidad molecular y conducen a eritropoyesis ineficaz, anemia hemolítica crónica y expansión hematopoyética compensatoria. Se asocian con una morbilidad y mortalidad considerables, que requiere de cuidados médicos de por vida y representa altos costos para el sistema de salud (2).

Las  $\beta$ -talasemia se clasifican actualmente como talasemia dependiente de transfusiones (TDT) o talasemia no dependiente de transfusiones (TNDT) según la gravedad del fenotipo, siendo esta, una clasificación más útil en términos de tratamiento y expectativa de complicaciones (3).

Las complicaciones en las talasemias son numerosas y variables, incluyen retraso en el crecimiento, alteraciones cardiovasculares tales como hipertensión pulmonar, falla cardíaca y arritmias, hipercoagulabilidad, una amplia gama de endocrinopatías como hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, retraso del crecimiento, la pubertad y diabetes mellitus, alteraciones óseas y complicaciones asociadas a la hematopoyesis extramedular como esplenomegalia, que a largo plazo puede generar hiperesplenismo con citopenias profundas (4).

La sobrecarga de hierro es la responsable de la mayor morbimortalidad en los pacientes con talasemia. La principal causa de muerte es secundaria a disfunción ventricular izquierda por sobrecarga de hierro y arritmias. A largo plazo en el hígado se produce fibrosis hepática, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, por lo que la vigilancia y el manejo de la sobrecarga de hierro son una parte esencial del tratamiento y monitoreo de complicaciones en la talasemia (5). Los pacientes con TNDT pueden desarrollar sobrecarga de hierro incluso en ausencia de transfusiones a través del aumento de la absorción dietética, mientras que los pacientes con TDT invariablemente tendrán una carga de hierro más rápida e importante debido al alto contenido de este dentro de los glóbulos rojos transfundidos (6).

Las terapias convencionales actualmente disponibles en talasemia tienen muchos desafíos y limitaciones, principalmente en los pacientes con complicaciones ya establecidas. Presentamos el caso de una paciente con  $\delta\beta$ -talasemia dependiente de transfusiones, en quien se realizó esplenectomía con resultados favorables.

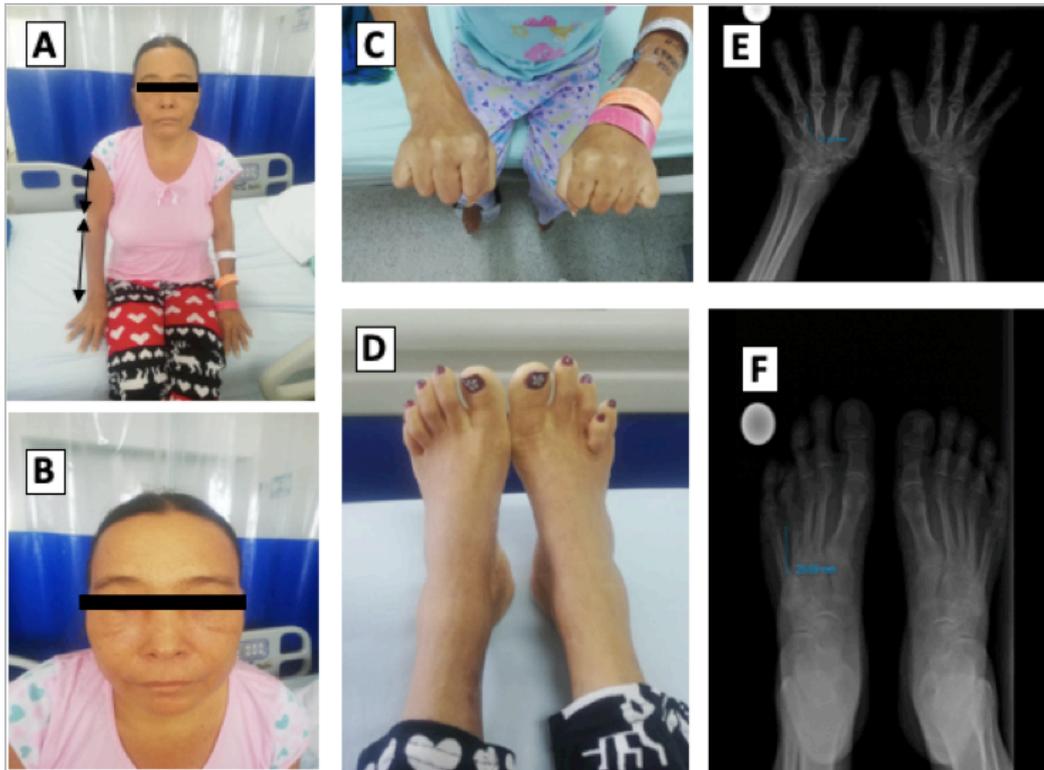
### Caso clínico

Mujer de 44 años, con historia de anemia hemolítica no autoinmune desde la infancia, sospecha de hemoglobinopatía no especificada, con aumento del requerimiento de soporte transfusional en los últimos 12 meses. Ingresó al servicio de urgencias por clínica de siete días de evolución de disminución de su clase funcional, disnea de pequeños esfuerzos (mMRC 4/4), cefalea holocraneana de intensidad moderada, edema en miembros inferiores, ictericia, astenia y adinamia. En el examen físico se evidenció palidez mucocutánea, baja talla desproporcionada, hipoplasia medio facial, ingurgitación yugular grado I, hepatoesplenomegalia, acortamiento rizomélico de las extremidades superiores, braquidactilia del cuarto y quinto metacarpiano bilateral, y del

cuarto dedo del pie derecho (Figura 1). En los laboratorios realizados, el hemograma reportó anemia severa microcítica y trombocitopenia leve, perfil carencial e infeccioso normal, hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica significativamente incrementada, con coombs directo negativo, perfil sugestivo de hemólisis no autoinmune (Tabla 1). En la escanografía abdominopélvica contrastada se evidenció importante hepatoesplenomegalia, y en la radiografía de manos/ pies braquidactilia tipo E (Figuras 1 y 2), ecocardiograma transtorácico con cardioestructura normal. Debido a estos hallazgos y al antecedente de anemia no autoinmune, se consideró síndrome anémico severo secundario a hemoglobinopatía con falla cardíaca asociada. Se confirmó impresión diagnóstica con electroforesis de proteínas por capilaridad, con patrón correspondiente a delta betatalasemia heterocigota ( $\delta/B^0$ ) (Figura 3). Se realizaron estudios de medula ósea con reporte de hiperplasia eritroide que invierte la relación mieloide: eritroide, cambios megaloblásticos y displásicos moderados de la línea mieloide y megacariocítica (no infiltración neoplásica ni por microorganismos). Cariotipo y FISH sin alteraciones. No se evidenció compromiso cardíaco ni hepático, pero sí niveles de ferritina elevados, por lo que inició manejo con quelante de hierro oral. Ante persistencia de anemia severa con dependencia total a soporte transfusional ( $<Hb$ , 6 g/dL), pobre respuesta a manejo farmacológico con hidroxiurea, y desarrollo de pancitopenia durante estancia hospitalaria, se decidió riesgo beneficio realizar esplenectomía abierta previa vacunación contra gérmenes encapsulados, procedimiento realizado sin complicaciones. El servicio de Genética consideró el acortamiento rizomélico y la braquidactilia tipo E como condiciones posiblemente no relacionadas a la hemoglobinopatía. En el momento se encuentra en el mes 18 de seguimiento sin nuevos requerimientos transfusionales, en proceso diagnóstico genotipo/fenotipo de la hemoglobi-

Tabla 1. Resultados de laboratorios con resultado anormal durante la hospitalización.

Laboratorios de ingreso	
Examen de laboratorio	Resultado (Valor de referencia)
Hemoglobina	2.2 (13-18 g/dL)
Hematocrito	8.9% (42-45%)
Volumen corpuscular medio (VMC)	78.4 (86-98 fL)
Glóbulos blancos	8.61 ( $5-10 \times 10^3/uL$ )
Plaquetas	109 000 ( $150-450 \times 10^3 UL$ )
Bilirrubina total	10.7 (0.2-0.9 mg/dL)
Bilirrubina directa	1.68 (0.1-0.3 mg/dL)
Ferritina	1247 (135-250 U/L)
Ácido fólico	3.9 (4.2-19.9 g/dL)
Deshidrogenasa láctica (LDH)	706 (135-250 U/L)



**Figura 1.** Características físicas del paciente. **A.** Baja talla desproporcionada, acortamiento rizomélico en extremidades superiores. **B.** Hipoplasia medio facial. **C, D.** Braquidactilia tipo E. **E.** Radiografía de manos comparativa: acortamiento de cuarto y quinto metacarpiano bilateral y simétrico. **F.** Radiografía de pies comparativa: acortamiento de cuarto metatarsiano en lado derecho.



**Figura 2.** Tomografía abdominopélvica con contraste.

nopatía, con reporte de MLPA para gen HBB- HBD negativo para deleciones y duplicaciones, pendiente Panel NGS (*next generation sequencing*) para hemoglobinopatías.

### Discusión

La  $\delta\beta$ -talasemia es una enfermedad poco frecuente. En Colombia son escasos los reportes de caso sobre esta patología; sin embargo, las  $\beta$ -talasemias son uno de los trastornos autosómicos recesivos más comunes en todo el mundo, con un impacto significativo en morbilidad. La incidencia de casos sintomáticos se estima en aproximadamente uno de cada 100 000 individuos en la población general, siendo particularmente frecuente en el Mediterráneo, Oriente Medio, África, Asia central, el subcontinente indio y el Lejano Oriente (7).

El diagnóstico de  $\beta$ -talasemia NDT se realiza usualmente con mayor frecuencia en la edad adulta, cuando las manifestaciones clínicas son más evidentes por las complicaciones asociadas. En nuestro caso, la paciente presentó hipersplenismo con citopenias profundas, y cambió su fenotipo de una TNDT a una TDT, requiriendo durante 12 días de hospitalización, la transfusión de 18 unidades de glóbulos rojos empaquetados, con un mal rendimiento transfusional potenciado por el desarrollo de hemólisis autoinmune secundaria a exposición a una carga antigénica eritrocitaria alogénica elevada. Con el aumento de la terapia transfusional en talasemias, la sobrecarga de hierro se ha vuelto un

problema apremiante, por lo cual, la terapia de quelación es un componente clave del tratamiento para mejorar la supervivencia de los pacientes. La ferritina sérica es el marcador no invasivo más utilizado para la medición de los niveles de hierro, la cual se encontraba elevada en nuestra paciente por lo que se inició manejo con deferasirox como quelante de hierro oral. A pesar de que los niveles de ferritina no son el marcador ideal, la medición de niveles de hierro por medio de estudios de resonancia es menos disponible y no fue posible realizarla en la paciente. Como otras medidas, para intentar optimizar los niveles de hemoglobina y disminuir el requerimiento transfusional, se ha utilizado hidroxiurea, la cual induce la producción de hemoglobina fetal (HbF), mejorando el desequilibrio de la cadena de globina. Aunque hay menor evidencia de su uso en betatalasemia que en anemia de células falciformes, los estudios observacionales han demostrado algún beneficio en TDT y NTDT (8) y fue iniciada en nuestro caso, sin lograr mejoría en los niveles de hemoglobina.

Nuevos medicamentos como el Luspatercept mejoran la maduración de los glóbulos rojos por efectos relacionados con la señalización de TGF- $\beta$ , aprobado para el tratamiento de adultos con betatalasemia dependiente de transfusiones en noviembre de 2019, fue una opción considerada en nuestra paciente; sin embargo, con limitaciones en su disponibilidad (9).

El trasplante de células madre hematopoyéticas es el único tratamiento potencialmente curativo disponible para la talasemia, en Colombia es limitado debido a su alto costo, poca disponibilidad de donantes compatibles, alto riesgo de complicaciones derivados del tratamiento y escasos centros con experiencia específica en dicho tratamiento para esta hemoglobinopatía (10).

Por lo anterior, se consideró como una opción terapéutica la esplenectomía, la cual se recomienda en pacientes con aumento de depósitos de hierro a pesar de terapia de quelación, esplenomegalia sintomática y citopenias debidas al hiperesplenismo como en el contexto de nuestra paciente. No es una medida exenta de riesgos, sin embargo, las nuevas técnicas quirúrgicas y la posibilidad de cirugías laparoscópicas, mejoran los desenlaces postoperatorios de los pacientes. Como cuidados complementarios, los pacientes deben recibir vacunación contra gérmenes encapsulados y realizarse monitoreo de complicaciones asociadas a fenómenos de hipercoagulabilidad y trombocitosis, lo cual fue estrictamente protocolizado en la paciente, sin presentar complicaciones relacionadas (11).

Es preciso mencionar que las talasemias conducen a una amplia gama de alteraciones del sistema musculoesquelético como retraso del crecimiento, fractura, osteoporosis y cifosis como las presentaciones más graves, dependiendo del tipo

de talasemia, el tiempo de inicio del tratamiento, el número de transfusiones y las complicaciones relacionadas con la terapia quelante de hierro. No obstante, la braquidactilia tipo E y el acortamiento rizo mélico en las extremidades superiores, no ha sido descrito como manifestación fenotípica de una talasemia, por lo que es imperativo interrogarse en esta paciente la posibilidad de alteración en otros genes diferentes a los que codifican las cadenas de globinas de la hemoglobina, así que deberá extenderse estudios genéticos una vez se completen los estudios para hemoglobinopatías en curso (4).

Este caso representó un reto diagnóstico y terapéutico. La disponibilidad de nuevas terapias y el más fácil acceso al trasplante de células hematopoyéticas puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con  $\beta$ -talasemia.

## Conclusión

Las hemoglobinopatías tipo  $\delta\beta$ -talasemia se encuentran en el grupo de anemias hemolíticas no autoinmunes, tienen una alta prevalencia de complicaciones como la esplenomegalia sintomática, el hiperesplenismo y la sobrecarga de hierro secundaria a la terapia transfusional a pesar de la quelación de hierro. Existen pocos escenarios de manejo, siendo el trasplante de células hematopoyéticas de alto costo y poca disponibilidad; por lo que la esplenectomía es una opción terapéutica útil en este escenario clínico. Una mejor comprensión genética/molecular de la fisiopatología de la  $\beta$ -talasemia es necesaria para la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

## Referencias

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353(11):1135-46.
2. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  $\beta$ -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727-43.
3. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassaemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):193-211.
4. Hajimoradi M, Haseli S, Abadi A, Chalian M. Musculoskeletal imaging manifestations of beta-thalassemia. *Skeletal Radiol*. 2021;50(9):1749-62.
5. Khandros E, Kwiatkowski JL. Beta Thalassaemia: Monitoring and New Treatment Approaches. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):339-53.
6. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018;391(10116):155-67.
7. Theisler C. Adjuvant Medical Care. 1st ed. Beta Thalassaemia. Boca Raton: CRC Press; 2022. 34-5 p.
8. Algiragiri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion dependent  $\beta$ -thalassaemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(3):116-25.
9. Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassaemia in adults. *Blood Adv*. 2021;5(1):326-33.
10. Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Songdej D, Sirachainan N, Pongphittha P, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Thalassaemia Patients from Haploidentical Donors Using a Novel Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1106-12.
11. Sharma A, Easow Mathew M, Puri L. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD010517.

