

Hemoglobina S Beta Talasemia, una patología poco frecuente, a propósito de un caso

Hemoglobin S Beta Thalassemia, a rare pathology, a case report

<https://doi.org/10.47606/ACVEN/MV0263>

Verónica Ayling Lama Asinc¹

<https://orcid.org/0000-0002-1726-8367>

Mónica Mariana Casanova¹

<https://orcid.org/0000-0001-5752-820X>

María Elizabeth Bravo Bazurto¹

<https://orcid.org/0000-0002-9268-4598>

maria.bravo17@cu.ucsg.edu.ec

Diana Brigitte Carbonell Castillo²

<https://orcid.org/0009-0007-3233-7993>

dianacarbonell@outlook.com

Robinson Ramírez Ruiz¹

<https://orcid.org/0000-0002-5125-9528>

robinson.ramirez@cu.ucsg.edu.e

Recibido: 10/11/2024

Aceptado: 28/01/2025

RESUMEN

Introducción: Dentro de las hemoglobinopatías, la hemoglobina S es una de las patologías con mayor relevancia clínica que afecta a la cadena Beta de la globina e incluye globulos rojos que se desarrollan con forma de hoz, llamándose también, drepanocitos; por otro lado se encuentra la Talasemia, afectación hematológica en la cual hay disminución en la síntesis de la cadena Beta de la globina, que puede ser parcial o completa. **Objetivo:** En el presente trabajo se expondrá un caso de Hemoglobina S beta Talasemia, patología que es poco común en Ecuador, en la cual coexiste una anomalía en la estructura y una alteración cuantitativa en las cadenas beta. **Materiales y métodos:** La metodología incluyó la recopilación y análisis de datos clínicos, hematológicos y bioquímicos del paciente, así como el estudio familiar mediante electroforesis de hemoglobina para determinar la presencia y proporción de las variantes de hemoglobina. **Resultados:** El cuadro clínico varía, pudiendo encontrarse síntomas relacionados a talasemia como ictericia y esplenomegalia; además de drepanocitosis como crisis de dolor, cuya gravedad es dependiente del porcentaje de Hb S, Hb A y Hb F.; en este paciente, el diagnóstico se estableció con base a la clínica presentada, el análisis hematológico del paciente y de los padres mediante electroforesis de hemoglobina, apoyado en análisis hematológicos y estudios de laboratorio adicionales determinando cuidadosamente la morfología de los glóbulos rojos y el recuento de reticulocitos. **Conclusión:** Se analiza el cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento que incluyó terapéutica con Hidroxiurea obteniéndose resultados favorables en nuestro paciente.

Palabras clave: Anemia; Talasemia; Hemoglobinopatía; Electroforesis de hemoglobina

1. Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

2. Médica Investigadora Independiente.

* Autor de correspondencia: maria.bravo17@cu.ucsg.edu.ec

ABSTRACT

Introduction: Among hemoglobinopathies, hemoglobin S is one of the most clinically significant disorders, affecting the beta-globin chain and leading to the development of sickle-shaped red blood cells, also known as drepanocytes. On the other hand, thalassemia is a hematological disorder characterized by a partial or complete decrease in the synthesis of the beta-globin chain. **Objective:** This study presents a case of Hemoglobin S beta-thalassemia, a rare condition in Ecuador, in which a structural abnormality coexists with a quantitative alteration in the beta chains. **Materials and methods:** The methodology included the collection and analysis of the patient's clinical, hematological, and biochemical data, as well as a family study using hemoglobin electrophoresis to determine the presence and proportion of hemoglobin variants. **Results:** The clinical presentation varies, with symptoms related to thalassemia, such as jaundice and splenomegaly, as well as sickle cell disease symptoms, including pain crises, the severity of which depends on the proportion of Hb S, Hb A, and Hb F. In this patient, the diagnosis was established based on clinical presentation, hematological analysis of the patient and parents through hemoglobin electrophoresis, supported by additional hematological and laboratory tests, carefully assessing red blood cell morphology and reticulocyte count. **Conclusion:** This study analyzes the clinical presentation, diagnosis, and treatment, which included hydroxyurea therapy, yielding favorable results in our patient.

Keywords: Anemia; Thalassemia; Hemoglobinopathy; Hemoglobin electropho

INTRODUCCIÓN

El glóbulo rojo posee un aproximado de 500 a 600 millones de moléculas de hemoglobina, el tipo que predomina en el adulto es la hemoglobina A (HbA) compuesta por cuatro cadenas polipeptidos, 2 cadenas alfa y dos cadenas beta, contine también, un grupo Hem constituido por una molécula de hierro y otra de protoporfirina. En el adulto se encuentran tres clases de hemoglobina: HbA ($\alpha 2\beta 2$) aproximadamente en un 90%, la hemoglobina A2 (HbA2) constituida por por 2 cadenas polipeptídicas alfa y dos deltas ($\alpha 2\delta 2$) y la hemoglobina Fetal (HbF) que posee dos cadenas alfa y dos cadenas gamma ($\alpha 2\gamma 2$). (1) Los trastornos congénitos de las hemoglobinas (Hb) pueden dividirse en dos grandes categorías: talasemias, en las que existe una reducción o ausencia de la formación de al menos una de las cadenas de globina que constituyen la hemoglobina pero la cadena sintetizada tiene una estructura normal (trastorno cuantitativo), y hemoglobinopatías estructurales, en las que se sintetiza en cantidades normales, pero la estructura de una cadena de globina es anormal (trastorno cualitativo), La drepanocitosis, también llamada enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía que origina una anemia hemolítica crónica, agrupa una serie de

trastornos de origen genético, frecuentes en algunas minorías étnicas, afectando en su mayoría a personas con ascendencia africana.

Se origina por herencia homocigota de genes para la hemoglobina (Hb) S, que es una variante de la hemoglobina causado por una alteración de la estructura de la globina beta que causa el cambio de la estructura de los glóbulos rojos, estos se vuelven frágiles y con estructura parecida a media luna o a una hoz. En el caso presentado, coexisten ambos trastornos, integrando un caso de Hemoglobina S y Beta Talasemia. Esta patología está causada por la herencia del alelo beta S^{de} la HbS y de un alelo de beta talasemia. (2) La Hemoglobina S/ Talasemia, es una patología observada con bastante frecuencia en Africa y en los países mediterráneos, sin embargo, es poco común en el Ecuador, siendo limitado en lo que se conoce sobre la situación actual de las hemoglobinopatías. Es de importancia identificar dicha enfermedad por las características clínicas con las cuales se pone de manifiesto para proveer de un abordaje diagnóstico adecuado que tiene como fin de prevenir complicaciones con las estrategias que se implementan actualmente. (3).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de caso en un paciente diagnosticado con Hemoglobina S beta Talasemia en Ecuador. La metodología incluyó la recopilación y análisis de datos clínicos, hematológicos y bioquímicos del paciente, así como el estudio familiar mediante electroforesis de hemoglobina para determinar la presencia y proporción de las variantes de hemoglobina.

El diagnóstico se fundamentó en la evaluación de los signos clínicos del paciente, entre ellos ictericia, esplenomegalia y episodios de crisis dolorosas, en conjunto con análisis hematológicos detallados. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Hemograma completo con énfasis en la morfología eritrocitaria y recuento de reticulocitos.
- Electroforesis de hemoglobina en el paciente y sus progenitores para la identificación y cuantificación de fracciones de Hb S, Hb A y Hb F.
- Estudios bioquímicos orientados a la evaluación del metabolismo del hierro y funcionalidad hepática.

El tratamiento se basó en el uso de Hidroxiurea, monitoreando su efecto en la reducción de las crisis dolorosas y la mejora del perfil hematológico del paciente. Los resultados fueron documentados y analizados para evaluar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

REPORTE DE CASO

Se trata de un paciente varón de 5 años, de etnia mestiza, de nacionalidad ecuatoriana con seguimiento en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde julio de 2023, cuenta con antecedente de anemia hemolítica y diagnóstico hace 1 mes de B talasemia mayor, en otra institución de salud, habiéndose transfundido concentrados de eritrocitos por 2 ocasiones. Se realizó Punción aspiración de médula osea con resultado negativo para infiltración neoplásica.

Frotis de sangre periférica con reporte de:

- Serie roja poiquilocitosis, hipocromía ++, dianocito ++, estomatocitos ++, drepanocitos +, esferocitos +.

- Comentario: Anemia hemolítica hereditaria, a descartar hemoglobinopatías.

Estudio de electroforesis de hemoglobina con el siguiente resultado:

- Hb A2: 4%
- Hb S: 58.6%
- Hb F: 34.6%

Presenta como antecedente familiar abuela con talasemia menor.

En su primera valoración por la especialidad, acude a consulta externa por presentar un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal tipo cólico de intensidad moderada, palidez, ictericia y esplenomegalia de 4 cm. Cuenta con resultados de biometría hemática con Hemoglobina: 10.7g/dl, hematocrito 29.6%, VCM: 71.2 HCM:25.7 (anemia microcítica hipocrómica), leucocitos: 6440, Neutrófilos: 32.1%, Linfocitos: 52.6%, plaquetas 225.000.

Reticulocitos: 4.39, Test de coombs directo negativo. LDH: 322 U/l, Bilirrubina total: 1.21mg/dl Bilirrubina indirecta 0.73mg/dl, bilirrubina directa: 0.48 mg/dl. y ecografía abdominal con reporte de esplenomegalia de 11cm. Con los datos antes descritos se da diagnóstico de Hemoglobina S/ Beta Talasemia. Al control del mes siguiente, se refiere que paciente recibió nueva transfusión de concentrados de eritrocitos, servicio de

hematología decide iniciar tratamiento con Hidroxiurea a 30 mg/kg, equivalente a 500 mg al día.

Adicionalmente, se solicitan estudios a padres reportándose:

Papá con diagnóstico de rasgo drepanocítico, presenta los siguientes resultados:

- Hemoglobina: 14.8, Hematocrito: 41%, VCM: 81 HCM:29, leucocitos: 4870, Neutrófilos: 48%, Linfocitos: 38%, plaquetas: 187000, reticulocitos: 1.63. test de coombs directo negativo. urea: 30, creatinina: 0.80.

Bilirrubina total: 1.29, Bilirrubina indirecta: 0.84, Hierro: 136, Ferritina: 160, LDH: 184 TGO: 21, TGP 22

-Electroforesis de hemoglobina:

*Hb A2: 3.2%

*Hb S: 38.8%

*Hb F: 58%

Mamá con diagnóstico de beta talasemia menor, presenta los siguientes resultados:

- Hemoglobina: 11.6, Hematocrito: 35.9%, VCM:64 HCM:21, leucocitos: 5400, Neutrófilos 54%, Linfocitos 37.6%, plaquetas: 212000, reticulocitos: 1.77. test de coombs directo negativo. urea: 24, creatinina: 0.72.

Bilirrubina total: 0.78.

Hierro: 94.45 Ferritina: 19.1

LDH: 173

TGO: 24, TGP 28

-Electroforesis de hemoglobina:

*Hb A2: 4.5%

*Hb F: 1.8%

*Hb A: 93.7%

Tras 4 meses de tratamiento con Hidroxiurea paciente no recibe nuevas transfusiones, ni recaídas presenta el siguiente control:

-Hemoglobina: 9.2 g/dl, hematocrito 27.1%, VCM: 76 HCM:26, leucocitos: 5210, Neutrófilos: 27.7%, Linfocitos: 59.7 %, plaquetas 187.000, reticulocitos: 6.12

Bilirrubina total: 1.45 Bilirrubina indirecta 0.84

Ferritina: 605.16

LDH: 610.31

Tras 5 meses de tratamiento con Hidroxiurea, paciente continua sin recibir nuevas transfusiones, ni recaídas presenta el siguiente control:

-Hemoglobina: 9.6 g/dl, hematocrito 27.1%, VCM: 77 HCM:27, leucocitos: 6100, Neutrófilos: 38.9%, Linfocitos: 48.9 %, plaquetas 166.000, reticulocitos: 6.12

Bilirrubina total: 1.87 Bilirrubina indirecta 1.17

Ferritina: 605.16

LDH: 485.68

Tras 11 meses con tratamiento con Hidroxiurea, paciente se encuentra en condiciones estables, con Biometría hemática con cifras acorde de hemoglobina y hematocrito a su patología, sin presentar hemolisis. Estudio de secuenciación genética presenta gen patógeno heterocigoto autosómico recesivo, se determina diagnóstico de anemia de células falciforme y beta talasemia. Se mantiene igual dosis de Hidroxiurea 28.5 mg/kg. Último control de laboratorios realizado un año posterior a inicios de controles con el servicio de hematología reporta:

Glóbulos blancos 6.440, neutrófilos 32.1%, linfocitos 52.6%, hemoglobina 10.7, hematocrito 29.6, plaquetas 225.000

Paciente mantiene controles posteriores con servicio de hematología, no vuelve a presentar datos de crisis hemolítica que requieran transfusión.

DISCUSIÓN

Las hemoglobinopatías constituyen una categoría diversa de enfermedades de las cadenas de hemoglobina, heredadas de forma autosómica originadas por alteraciones cualitativas, por síntesis de hemoglobina anómala; o cuantitativas, por ausencia o reducción en la síntesis de una cadena normal de las cadenas de la hemoglobina, dentro de las cuales, la cadena beta suele ser la más afectada.

Según lo estimado, se calcula que 1 de cada 3200 nacidos vivos presentan hemoglobinopatías. Esta cifra es variable dependiendo de los antecedentes familiares y la ubicación geográfica, observándose con mayor frecuencia en Africa y en países mediterráneos. En América, los países que presentan una mayor frecuencia son Costa Rica, Cuba y Brasil. (1)



La Beta talasemia constituye una alteración en la molécula de hemoglobina, específicamente en las cadenas beta, producida por mutaciones específicas que conducen a un déficit total o parcial, debido a esto, la HbA que debería encontrarse con mayor proporción en el adulto, estaría disminuida o ausente y a su vez habría aumento de HbA2 y HbF, ya que no necesitan cadenas β para su formación. actualmente se conocen más de 200 alelos diferentes que causan beta talasemias, y están clasificados como β^0 cuando no existe producción de cadenas de beta globinas, y β^+ cuando hay disminución en la producción de las cadenas de globinas.

Se sospecha de talasemia mayor en lactantes o niños menores de 2 años con anemia microcítica grave, ictericia leve y hepatoesplenomegalia, la forma intermedia tiene hallazgos clínicos similares, pero más leves y la talasemia menor, que incluye un rasgo heterocigoto es habitualmente asintomática, depara una anemia microcítica hipocrómica leve, (4)(5) la madre del paciente presentaba diagnóstico de esta última patología. La hemoglobina S, bastante frecuente en Africa y en países mediterráneos. La mutación más frecuente se produce por mutación en posición 6 del cromosoma 11 de la cadena beta, sustituyendo ácido glutámico por valina.

Con el paso de los glóbulos rojos en la microcirculación se genera la desoxigenación de la Hemoglobina, siendo S tiende a polimerizarse formándose cuerpos tactoides rígidos con estructura distorsionada en forma de hoz, llamado drepanocito o sickle cell, de esta manera se incrementa la viscosidad y son destruidos prematuramente (6)(7). Puede presentarse de varias formas: en el caso de los heterocigotos o rasgo drepanocítico, esta forma cuyo padre del paciente es portador, no suelen presentarse con alteraciones del hemograma, rara vez se ha descrito hematuria, trombosis, necrosis papilar, rabdomiólisis, infarto en la circulación ósea y muerte desencadenada tras un esfuerzo físico de alta intensidad o deshidratación.

Los homocigotos o anemia falciforme o drepanocitosis, suelen presentar un cuadro clínico con mayor gravedad que incluye crisis hemolíticas y de dolor, síndrome torácico agudo, trombosis, necrosis avascular ósea, priapismo, retinopatía, infecciones, etc. El hemograma suele presentar anemia normocítica y en el frotis suele encontrarse dianocitos, policromasia, eritroblastos, esferocitos y drepanocitos, más en crisis hemolíticas.

La Hb S/ Beta Talasemia es una condición de doble heterocigoto en la que se desarrolla una anomalía en la síntesis de globina y por otro lado ocurre una alteración estructural en la hemoglobina, presentan usualmente un menor grado de hemólisis, pero más crisis de dolor, retinopatía proliferativa y esplenomegalia debido al mayor nivel de hemoglobina. La Hemoglobina S/Talasemia se muestra con una clínica y estudios de laboratorio típicos de una anemia de tipo hemolítica pudiendo presentarse con niveles bajos de hemoglobina, ictericia, aumento del número de reticulocitos e incremento en el nivel de la deshidrogenasa láctica y de la bilirrubina indirecta.

El diagnóstico de β -talasemia se puede establecer en un niño mayor de 12 meses de edad que presente hallazgos hematológicos de anemia hipocrómica microcítica, eritrocitos nucleados en un frotis de sangre periférica y hallazgos en la electroforesis de hemoglobina (análisis cualitativo y cuantitativo de Hemoglobina mediante electroforesis de acetato de celulosa y microcromatografía DE-52 o cromatografía líquida de alto rendimiento) que identifica la cantidad y el tipo de hemoglobina presente, en la B talasemia suele revelarse cantidades disminuidas o ausentes de HbA y cantidades elevadas de HbF. (8)

La HbS puede ser identificada en electroforesis en acetato de celulosa a pH 8,4. El diagnóstico de S- β^0 -talasemia es sugerido por la microcitososis y elevados niveles de HbA₂, y confirmado por el hallazgo del rasgo β -talasémico en uno de los padres, lo cual estuvo presente en nuestro estudio, adicionalmente se confirmó presencia de Hemoglobina S en el padre, presentando rasgo drepanocítico.

En el paciente se encontró ausencia de HbA, con predominio de HbF y HbS con cantidad menor de HbA₂. (9)

Es necesario tratar, ante casos sintomáticos como tales como las crisis del dolor, síndrome anémico, enfermedad de órganos terminales, el tratamiento debe ser el mismo que el de la anemia de células falciformes que incluye medidas regulares de mantenimiento de la salud, además del tratamiento específico de las complicaciones a medida que surgen. Dentro del tratamiento se incluye: antibióticos de amplio espectro para infecciones, analgésicos e hidratación intravenosa para crisis de dolor vasooclusivo, oxígeno para casos de hipoxia.

A veces transfusiones inmunizaciones, suplementos de ácido fólico e hidroxiurea y trasplante de células madre para complicaciones avanzadas. (10)

La hidroxiurea es un fármaco que inhibe del ribonucleótido reductasa, ejerce su efecto sobre la médula ósea y ocasiona un efecto citotóxico, que disminuye la síntesis de globulos rojos con niveles elevados de hemoglobina S, y aumenta la producción de eritrocitos con mayores niveles de hemoglobina fetal, lo cual causa mejoría en la oxigenación del glóbulo rojo y reduce el riesgo de polimerización y, de esa manera, las crisis drepanocíticas. En nuestro paciente no se observaron crisis drepanocíticas, dolor o requerimiento de transfusiones posterior al inicio del tratamiento con Hidroxiurea. (11,12)

CONCLUSIONES

Debido a los movimientos poblacionales actuales con migración de personas procedentes de zonas en donde estas hemoglobinopatias son frecuentes, es necesario tener la preparación para hacer frente a diagnósticos que, en nuestro medio, son muy poco conocidos.

Es primordial enfatizar acerca del análisis del frotis de sangre periférico, ya que la sola presencia de hematíes falciformes o de dianocitos ya puede orientar el diagnóstico. Es primordial el análisis de la hemoglobina mediante electroforesis, gran utilidad realizar en el paciente y los padres siempre que sea posible.

En lo referente al tratamiento de la Hemoglobina S/ Talasemia beta, las alternativas de manejo abarcan lo mencionado en apartado previo. En nuestro caso, el tratamiento se basó estuvo el uso de transfusiones y ácido fólico, lograndose evidenciar mejoría parcial; se añadió tratamiento con Hidroxiurea demostrando una respuesta favorable, debido a la mejría clínica observada y por su estabilidad hemodinámica, no hubo necesidad de administrar transfusiones posteriores; adicionalmente es imprescindible que el paciente tenga seguimiento por especialidad.

En lo referente a la prevención, en nuestro país sería un gran aporte, contar en el futuro con el screening de anemia falciforme a recién nacidos con el fin de detectar la hemoglobinopatía y proceder a su estudio y diagnóstico, tanto de casos con implicación clínica como de portadores heterocigotos y así facilitar consejo genético.

REFERENCIAS

1. Carolina Vargas Marín. β - Talasemia. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII. 2011;355–7.
2. C. Jiménez Cobo ESPJSN. Hemoglobinopatias: Talasemias y drepanocitosis. *Pediatría Integral* XXV. julio de 2021;5:241.
3. Cuentas John R, Olaya Olga L, Rosa Josilú M LA, Olivera Mercy J, Lindo Eduardo S. Hemoglobin S / Beta Thalassemia. Report of a probable case. Vol. 15, *Rev Med Hered.* 2004.
4. Federación de Especialistas de Análisis Biológicos de la Provincia de Buenos Aires. G, Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. [Internet]. Vol. 51, *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. [Federación de Especialistas de Análisis Biológicos de la Provincia de Buenos Aires]; 2017 [citado el 14 de julio de 2024]. 281–289.
5. Guzmán-Chango MJ, Latorre-Barragán F. Talasemia como una condición molecular y genética frecuente. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud Salud y Vida*. el 1 de octubre de 2022;6(3):576.
6. Magíster Julio Abayubá da Luz DraMDG y colaboradores. Asociación de hemoglobina S (HbS) y beta talasemia en dos pacientes del Centro Hemato-Oncológico del Hospital Pereira Rossell. diciembre de 2006;22(4):311–6.
7. Molina-Arrebola MA, Alba-Sosa AM, Ruiz-Cara J, Guardia-Alés SJ, Avivar-Oyonarte C. Double heterozygosity hemoglobin S, C or D and beta thalassemia in a series of three cases. *Revista de Medicina de Laboratorio*. 2020
8. Origa R. β -Thalassemia. Vol. 19, *Genetics in Medicine*. Nature Publishing Group; 2017. p. 609–19.
9. Belisário AR, Sales RR, Viana MB. Very mild forms of Hb S/beta+-thalassemia in Brazilian children. *Rev Bras Hematol Hemoter.* mayo de 2015;37(3):198–201.
10. Rankine-Mullings AE, Nevitt SJ. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. el 1 de septiembre de 2022;2022(10).
11. Barraza J, Guzmán A, Vargas R. Effectiveness hydroxyurea in decrease of painful crisis in patients with sickle cell anemia. *barranquilla 2011-2013*. 2014.
12. Maitland-Rouse R, Valverde-Muñoz K. Evaluation of sickle cell patients treated with hidroxyurea at the National Children’s Hospital. 2014.