

Historia Clínica HNRG

SECCIÓN A CARGO DE *ELIZABETH SAPIA*

*GUILLERMINA GIL LIBARONA^a, CARLA CORAGLIA^b, MARÍA LAURA CARUSO^c,
MARIANA NANA^d Y LAUREANA WITTMUND^e*

DATOS PERSONALES

Nombre: C. A.
Edad: 12 años.
Sexo: masculino.
Fecha de ingreso: 09/09/2014.
Procedencia: Florencio Varela, provincia de Buenos Aires.

MOTIVO DE INTERNACIÓN

Paciente con β talasemia mayor para tratamiento quelante combinado por sobrecarga de hierro transfusional severa.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 12 años con diagnóstico de β talasemia mayor desde los 18 meses de vida en seguimiento por el servicio de hematología de este hospital. Se encuentra desde el diagnóstico con tratamiento transfusional (dos transfusiones de glóbulos rojos (TGR) por mes para mantener valores de hemoglobina mayores a 10 gr/dl) y tratamiento quelante.

Presenta como complicación de la terapia transfusional sobrecarga de hierro hepática severa constatada por resonancia magnética nuclear (RMN) hepática: 350 micromol/gr; T2* 19.6 mgFe/gts y ferritinas de 11.000 ng/ml. Estos valores tienen una alta incidencia de disfunción hepática y cardíaca. Ante la gravedad de la sobrecarga de hierro se decide su internación en Unidad de clínica para comienzo de tratamiento quelante combinado: deferoxamina por vía parenteral más deferasirox por vía oral.

ANTECEDENTES PERSONALES

Nacido de término (39 semanas), peso adecuado para la edad gestacional (3.700 gr).

Diagnóstico de talasemia mayor a los 18 meses en contexto de anemia e ictericia. En seguimiento por servicio de hematología de este hospital desde los 3 años de edad.

Múltiples internaciones para TGR.

Recibió tratamiento quelante desde los 7 años con deferoxamina subcutánea y desde los 10 años con deferasirox vía oral. Presentó regular adherencia al tratamiento.

Seguimiento multidisciplinario con servicios de hematología, endocrinología, hepatología, inmunología, otorrinolaringología y neumonología.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES

Ambos padres portadores β talasémicos.

EXAMEN FÍSICO AL INGRESO A LA UNIDAD DE CLÍNICA

Paciente crónicamente enfermo, en buen estado general, hemodinámicamente compensado.

Frecuencia cardíaca 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 por minuto, saturación aire ambiente 99%. Desarrollo neuromadurativo y pondoestatural acorde a edad. Palidez cutáneo-mucosa generalizada, tinte icterico leve. R1 y R2 en cuatro focos, silencios impresionan libres. Relleno capilar menor a 2 segundos, pulsos periféricos positivos.

Buena mecánica ventilatoria con buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados.

Abdomen distendido, blando, deprecible, no doloroso a la palpación profunda. Borde de bazo en línea medio clavicular. Hepatomegalia de bordes lisos, consistencia blanda, altura total 10cm (6cm/8.5cm/8cm).

a. Jefe de Residentes, HNRG.

b. Residente de Clínica Pediátrica de 4° año, HNRG.

c. Residente de Clínica Pediátrica de 2° año, HNRG.

d. Jefa de Residentes, Hematología Pediátrica, HNRG.

e. Residente de Hematología Pediátrica de 2° año, HNRG.

Resto del examen físico sin particularidades.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS REALIZADOS

Laboratorio hematológico al ingreso: GB 3300 cel/mm³ (36% NS, 56% L, 8% M) Hb 9.6 gr/dl, Hto 27%, Plaquetas 166000 U/ml, reticulocitos 0,25%. VCM 82.9fl, HCM 28,7pg y CHCM 34,7gr/dl. Presenta hipocromía, anisocitosis y aislados esferocitos.

Estudios para valorar la sobrecarga de Fe: ferritina: 11.000 ng/ml.

RMN hepática (Figura 1) y cardíaca (Figura 2) T2*. Sobrecarga de hierro severa hepático (350 micromol/gr), signos de depósito de hierro a nivel esplénico (Figura 3), pancreático (Figura 4) y óseo. Función sistó-

lica de ambos ventrículos conservados. Sin signos de sobrecarga de hierro intracardiaco (T2* 33 msec).

TRATAMIENTO

Con el diagnóstico de sobrecarga de hierro transfusional severa se indica tratamiento quelante combinado:

Deferoxamina endovenosa 45 mg/kg/día a pasar en 12 horas por 72 horas.

Deferasirox vía oral 40 mg/kg/día.

EVOLUCIÓN DURANTE LA INTERNACIÓN

El paciente evoluciona con buena tolerancia al tratamiento sin presentar reacciones adversas a la medicación.

Se decide su egreso hospitalario y se ci-

Figura 1.

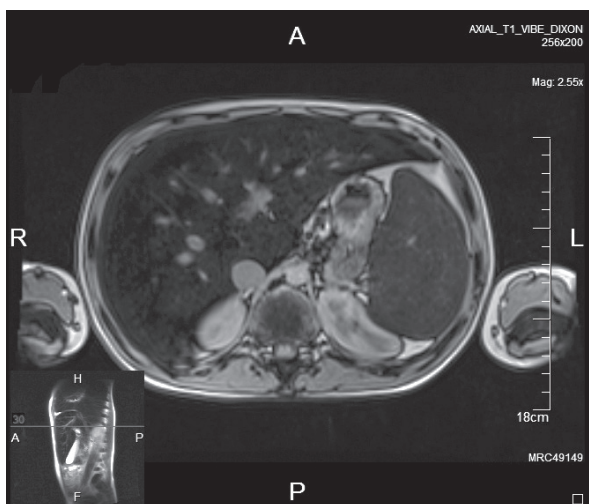


Figura 3.

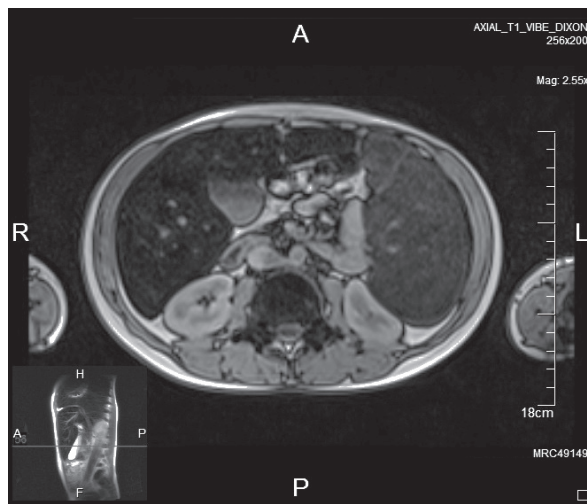


Figura 2.

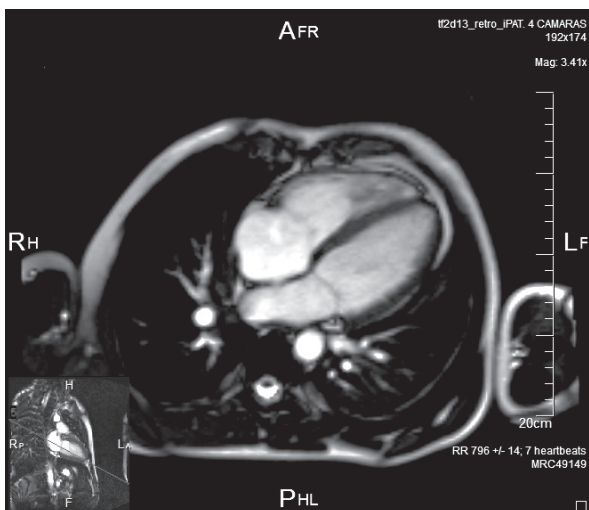
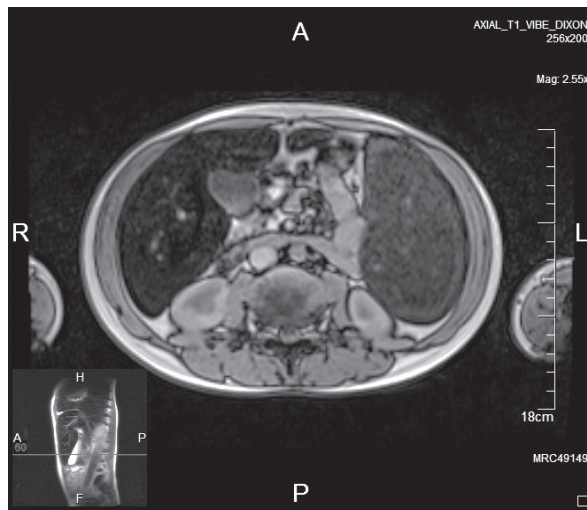


Figura 4.



ta a los 7 días para nuevo control hematólogo y continuar con tratamiento quelante endovenoso.

COMENTARIO

La Talasemia es un desorden congénito hemolítico causado por una deficiencia parcial o completa de la síntesis de las cadenas alfa o beta de las globinas de la hemoglobina.

La distribución mundial de las talasemias, coincide con la del paludismo, siendo muy frecuente en los países de la Cuenca del Mediterráneo, Norte de África, Oriente, India y Sudeste Asiático (prevalencia del 2,5 al 15%). Las migraciones de las poblaciones han extendido las talasemias a otros países europeos, América del Norte, Sudamérica y Australia.

La β Talasemia mayor tiene una herencia autosómica recesiva y es causada por una de más de 200 mutaciones puntuales en el gen β resultando en una producción disminuida o ausente de la síntesis de las cadenas β de la globina. Las cadenas α en exceso forman inclusiones intracitoplasmáticas insolubles produciendo la muerte celular intramedular (eritropoyesis ineficaz), y los glóbulos rojos que llegan a la circulación tienen una sobrevida acortada.

La β Talasemia mayor se clasifica clínicamente en:

- 1) Talasemia mayor: desorden homocigoto, presenta importante desbalance de cadenas α/β . Anemia severa presente desde el nacimiento con alto requerimiento transfusional de por vida. Si no es tratada la muerte sobreviene en las primeras décadas de la vida.
- 2) Talasemia intermedia: la producción de las cadenas de globinas están moderadamente comprometidas, presentan leve anemia de comienzo en la niñez tardía y pueden requerir ocasionales transfusiones de sangre.
- 3) Portador Talasémico (Talasemia menor): pacientes portadores sanos (heterocigotas), asintomáticos.

La talasemia mayor se diagnostica entre los 6 meses y 2 años. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son palidez, distensión abdominal por visceromegalias y retardo del crecimiento. El estudio diagnóstico específico es la electroforesis de hemoglobina donde se encuentra Hb fetal: 20-100%; Hb A2: 2-7% y niveles variables de Hb A.

Los reticulocitos están disminuidos demostrando eritropoyesis ineficaz, y en el frotis periférico se encuentran: eritroblastos circulantes, leucocitosis y trombocitosis (reacción leuco-eritroblástica). Los glóbulos rojos son microcíticos (VCM: 50-60fl) e hipocrómicos (HCM: 12-18 pg). La distribución de la Hb fetal es heterogénea. En la médula ósea se encuentra hiperplasia eritroide marcada. El patrón de hierro se caracteriza por ferremia aumentada, saturación mayor a 80%, ferritina aumentada.

En el estudio familiar ambos padres son portadores.

COMPLICACIONES DE LA TALASEMIA MAYOR

Las complicaciones se pueden dividir en las producidas por la enfermedad y las secundarias al tratamiento. Dentro del primer grupo están incluidas la anemia, hepatoesplenomegalia y el hiperesplenismo secundario, deformidades óseas por la eritropoyesis extramedular, endocrinopatías, y retraso en el crecimiento pondoestatural.

Las transfusiones frecuentes pueden producir: alloinmunización; infección por virus (principalmente HIV, hepatitis B y C); sobrecarga de hierro y toxicidad con disfunción de determinados órganos: páncreas, tiroides, paratiroides, hipófisis, hígado, bazo, hueso, y corazón.

El organismo no tiene un mecanismo fisiológico para expulsar el exceso de hierro acumulado. Las posibles secuelas clínicas de la sobrecarga de hierro son: la disminución en el crecimiento, la falla cardíaca, cardiomiopatía, cirrosis, diabetes mellitus, infertilidad e hipogonadismo.

La falla cardíaca y arritmias son las principales causas de muerte en estos pacientes en la segunda década de vida si no se realiza tratamiento quelante de forma temprana. El mecanismo de toxicidad del hierro se produce por un exceso de hierro libre (NTBI): las TGR frecuentes aumentan el NTBI. Se produce un incremento gradual de la saturación de la transferrina y finalmente aumenta el NTBI. El NTBI produce el daño intraparenquimatoso por peroxidación de las membranas lisosomales y muerte celular.

Para valorar la sobrecarga de hierro en el organismo y supervisar la efectividad del tratamiento quelante se utiliza la ferritina sérica, la cual es un método económico, no invasivo, buen marcador de la concentración

hepática y cardíaca de hierro, con buena disponibilidad para realizar seguimiento del tratamiento quelante. Presenta como desventaja ser un método inespecífico. Niveles menores a 2.500 ng/ml están asociados a mayor sobrevida y menor enfermedad cardíaca.

En los últimos años, la RMN es de elección para medir el hierro en exceso y ser un factor pronóstico de riesgo. Los valores mayores a 36 micromol/gr o un T2* mayor a 5 msec son considerados como sobrecarga de hierro hepáticos. Cuando el T2* hepático está por encima de 15 msec se considera un factor pronóstico de disfunción hepática y cardíaca. Valores de T2* mayores de 20 msec en la RNM cardíaca son considerados normales. Valores menores a 20 msec, y especialmente menores a 10 msec, indican riesgo inminente de arritmias y falla cardíaca.

La estrategia actual de tratamiento es comenzar con deferasirox vía oral a dosis de 20-30 mg/kg/día cuando el paciente tiene valores de ferritina mayores a 1.000 ng/ml o presente una T2* hepática por RNM mayor a 3 mgFe/gtsdrywt.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) es una alternativa terapéutica curativa en pacientes que han recibido aporte transfusional, tratamiento quelante apropiados y tienen un hermano histoiéntico no enfermo. La mayoría de las publicaciones presentan una sobrevida mayor al 80%.

El TACPH con donante familiar no histoiéntico o no familiar en pacientes con una sobrecarga elevada de hierro es una alternativa terapéutica controvertida.

El tratamiento convencional, para aquellos pacientes que carecen de un donante adecuado para TACPH, es el tratamiento quelante con deferasirox. Esta terapia contribuyó a aumentar la sobrevida, reducir las anomalías faciales y las alteraciones del crecimiento, favorecer el desarrollo psicológico normal y la inserción en la sociedad con una muy buena calidad de vida.

La calidad y la expectativa de vida para los pacientes con beta talasemia han mejorado significativamente en los últimos 20 años.

En la actualidad muchos pacientes tienen un excelente control de la sobrecarga de hierro.

Es indispensable desarrollar programas

para la prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad, y además asegurar la continuidad del tratamiento estandarizado, de los estudios de seguimiento.

El paciente presenta una sobrecarga de hierro severa con alto riesgo de tener falla cardíaca y hepática a pesar de estar en continuo tratamiento quelante.

Además, la ferritina se encuentra sostenidamente alta (valor actual de 11.000 ng/dl) y si bien no tiene sobrecarga cardíaca de hierro (T2* de 32 msec) presenta en la RNM hepática valores de hierro altos: 350 micromol/gr; T2* 19.6 mgFe/gts.

En la actualidad no es frecuente encontrar pacientes que no responden a la terapia quelante con deferasirox. Este nuevo quelante oral fue aprobado por las agencias regulatorias europea y americana en diciembre de 2006 para el tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en adultos y niños mayores de 2 años de edad. Dada su extensa vida media (mayor a 16 horas) se indica por vía oral una vez por día a dosis de 20-30 mg/kg/día logrando un excelente control del NTBI.

A diferencia de la deferoxamina, que tiene una corta vida media y por lo tanto no controla correctamente el NTBI, el deferasirox disminuye la ferritina sérica y evita la sobrecarga hepática y cardíaca.

Hay muy pocos casos registrados de pacientes resistentes a la terapia y, en general la falta de respuesta está asociada a la no adherencia al tratamiento más que una verdadera resistencia.

La estrategia de tratamiento en pacientes con sobrecarga de hierro severo es la terapia combinada. Numerosos trabajos demostraron que la asociación de deferoxamina con deferasirox tiene un efecto sinérgico y además potencian sus mecanismos de acción. Por esta razón, y para prevenir la sobrecarga cardíaca de hierro y disminuir la sobrecarga de hierro hepática, se indica el tratamiento quelante en nuestro paciente.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Drelichman Guillermo, Servicio de Hematología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Dra. Nora Basack, Servicio de Hematología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

Unidad 8, Clínica Pediátrica. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

BIBLIOGRAFÍA

- Brittenham GM. (2011). Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload, *New England Journal of Medicine*, 2011.
- Cunningham MJ. (2008). Update on Thalassemia: Clinical Care and Complications. *Pediatric Clinics of North America* 55.
- Kwiatkowski JL. (2008). Oral Iron Chelators, *Pediatric Clinics of North America* 55.
- Malcorra JJ. (2001). Hemoglobinopatías y Talasemias, *BSCP Can Ped*.
- Rund D. y Rachmilewitz R. (2005). β -Thalassemia, *New England Journal of Medicine*.
- Yaish MH. (2013). Pediatric Thalassemia, en emedicine.medscape.com/article/958850