



Embarazo con betatalasemia menor y aloanticuerpo irregular de baja frecuencia. Reporte de caso

Pregnancy with beta-thalassemia minor and development of low-frequency irregular alloantibody. Report of a case.

Clementina Soni-Trinidad,¹ Rubén Eduardo Vázquez-García,² Jesús Soni-Gallardo,³ Lucio Iván Rodríguez-Infante,⁴ Daniela Fernanda Velasco-Cárdenas,⁴ Celia Karina Sosa-González⁴

Resumen

ANTECEDENTES: Alrededor de 7% de las mujeres embarazadas resulta con algún tipo de hemoglobinopatía, como la betatalasemia, que corresponde a una alteración de las cadenas beta de la molécula de hemoglobina. El tratamiento de estas pacientes es con múltiples trasfusiones sanguíneas, con el riesgo de aloinmunización.

CASO CLÍNICO: Paciente de 29 años, con diagnóstico de betatalasemia menor atendida en el servicio de Ginecología y Obstetricia en su primer embarazo, con síndrome anémico severo recurrente. Se le trasfundieron 7 paquetes globulares, causa del aloanticuerpo irregular de baja frecuencia anti-E. El embarazo finalizó a las 39 semanas por cesárea, con un recién nacido masculino vivo de 3550 g, Apgar 9-9, sin complicaciones. A los 35 años tuvo el segundo embarazo que durante su evolución requirió la trasfusión de sangre fenotipada con nueve concentrados eritrocitarios. El embarazo finalizó por cesárea a las 38 semanas, con nacimiento de una niña de 3220 g, Apgar 8-9, sin riesgos ni complicaciones para la madre y su hija.

CONCLUSIÓN: La prevención de la aloinmunización en la embarazada con betatalasemia menor consiste en establecer el fenotipo de los glóbulos rojos para conocer otros sistemas distintos a los tradicionales AB0 o Rh, para evitar reacciones de sensibilización y producción de aloanticuerpos que, de atravesar la barrera placentaria, podrían causar una respuesta inmunitaria en el feto debido a incompatibilidad materno-fetal.

PALABRAS CLAVE: Embarazo; betatalasemia; hemoglobinopatía; transfusión sanguínea; isoanticuerpos.

Abstract

BACKGROUND: About 7% of pregnant women have some type of hemoglobinopathy including beta-thalassemia which corresponds to an alteration of the beta chains of the hemoglobin molecule. The treatment of these patients is with multiple blood transfusions, with the risk of alloimmunization.

CLINICAL CASE: 29-year-old patient with a diagnosis of beta-thalassemia minor seen in the Gynecology and Obstetrics Department in her first pregnancy, with recurrent severe anemic syndrome. She was transfused 7 globular packets, cause of irregular low-frequency anti-E alloantibody. The pregnancy was terminated at 39 weeks by cesarean section, with a live male newborn of 3550 g, Apgar 9-9, without complications. At 35 years of age, she had the second pregnancy which during its evolution required the transfusion of phenotyped blood with nine erythrocyte concentrates. The pregnancy was terminated by cesarean section at 38 weeks, with birth of a girl of 3220 g, Apgar 8-9, without risks or complications for the mother and her daughter.

¹ Adscrita al servicio de Ginecología y Obstetricia.

² Adscrito al servicio de Pediatría.
Hospital Regional de Poza Rica, Veracruz.

³ Servicio de Patología Clínica, Banco de Sangre Soni, Tuxpan, Veracruz.

⁴ Estudiante, Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, Poza Rica, Veracruz.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia

Clementina Soni Trinidad
clemensoni@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Soni-Trinidad C, Vázquez-García RE, Soni-Gallardo J, Rodríguez-Infante LI, Velasco-Cárdenas DF, Sosa-González CK. Embarazo con betatalasemia menor y aloanticuerpo irregular de baja frecuencia. Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (1): 90-95.



CONCLUSION: The prevention of alloimmunization in the treatment of pregnant women with beta-thalassemia minor consists of establishing the phenotype of the red blood cells to determine systems other than the traditional AB0 or Rh, to avoid sensitization reactions and production of alloantibodies which, if they cross the placental barrier, could cause an immune response in the fetus due to maternal-fetal incompatibility.

KEYWORDS: Pregnancy; Beta-thalassemia; Hemoglobinopathy; Hemoglobin; Blood transfusion; Isoantibodies.

ANTECEDENTES

La betatalasemia implica mutaciones puntuales que provocan una modificación en las cadenas beta de la molécula de hemoglobina, lo que da lugar a un déficit de esta proteína en forma completa o incompleta.¹ La hemoglobina A es la de mayor proporción en el adulto. Estará ausente o disminuida y, a su vez, con aumento de la hemoglobina A2 y F porque no requiere cadenas beta para su formación.² Este padecimiento se transmite a la descendencia de forma autosómica dominante.³ Para su diagnóstico es necesaria la electroforesis de hemoglobina o los estudios de biología molecular.⁴⁻⁷

El 3% de la población mundial tiene esta anomalía.⁴ En México, en Tamiahua, Veracruz, la betatalasemia representó 15% de las hemoglobinopatías estudiadas en 1998.⁸ De forma global, alrededor del 7% de las embarazadas padecen talasemia beta o alfa 0, además de otra clase de hemoglobinopatías incluidas: hemoglobina S, C, D Punjab o E.⁹

La característica hereditaria de esta hemopatía¹⁰ suele encontrarse en pacientes que se embarzan, previo diagnóstico de la enfermedad.^{11,12,13} La conducta a seguir consiste en la prescripción

de suplementos con ácido fólico y hierro. Dependiendo de la severidad del síndrome se recurre a trasfusiones sanguíneas regulares para mantener una cifra de hemoglobina dentro de un rango óptimo.^{14,15}

La aloinmunización contra los antígenos de eritrocitos, como consecuencia de las diferencias genéticas entre el donante y el receptor, es un riesgo que debe considerarse. Este fenómeno trae consigo la producción de aloanticuerpos contra uno o más de esos antígenos que complicarán la posterior administración de hemocomponentes.^{16, 17}

Para la zona geográfica de Veracruz existe escasa información de este padecimiento en embarazadas. La finalidad de informar este caso es dejar este antecedente que, seguramente, contribuirá a su mejor conocimiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, casada, residente del municipio de Cazones de Herrera, Veracruz, hemotipo O con factor Rh positivo.

Antecedentes heredofamiliares: dos de sus hermanos tenían un padecimiento hematológico

no especificado por la paciente y sin estudios clínicos previos. Además, un sobrino con esplenectomía por anemia hemolítica, sin diagnóstico definitivo. Todos los familiares eran residentes de los municipios de Tamiahua y Cazones de Herrera.

Antecedentes patológicos: antes de los embarazos fue tratada regularmente en el servicio de Hematología debido a palidez de tegumentos, disnea y malestar general. La biometría hemática reportó: anemia microcítica hipocrómica con hemoglobina entre 3.9 a 6.1 g/dL. Durante las sucesivas hospitalizaciones se le administraron alrededor de siete paquetes globulares hasta que la hemoglobina se encontró en 8 g/dL; además, se le indicó tratamiento complementario con sulfato ferroso y ácido fólico. Debido a sus constantes crisis, el hematólogo solicitó la electroforesis de hemoglobina para descartar: anemia ferropénica, anemia sideroblástica y otras hemoglobinopatías. Los valores reportados de hemoglobina A fueron: 94.9%, A2 5.1%, F 0%. Con este método se confirmó la betatalasemia menor. **Cuadro 1**

Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 15 años, ciclos irregulares con sangrado de 3 días de duración, con inicio de vida sexual activa a los 18 años, una sola pareja sexual, sin método anticonceptivo eficaz.

Cuadro 1. Reporte de la electroforesis de hemoglobina del 28 de noviembre de 2013 que confirma el diagnóstico de betatalasemia menor. Estudio del primer embarazo

Parámetros	Resultados	Valores de referencia
Hemoglobina A	94.9 %	93.5 – 98.3 %
Hemoglobina A2	5.1 %	2.5 – 3.5 %
Hemoglobina F	0.0 %	< 2.1 %
Hemoglobina C	0.0 %	< 0.1 %
Hemoglobina E	0.0 %	Ausente
Hemoglobina S	0.0 %	Ausente
Hemoglobina D	0.0 %	Ausente

En la semana 15 del primer embarazo tuvo anemia grado III, según la clasificación de la OMS, con valor de 6.1 g/dL. Se le trasfundieron cinco concentrados eritrocitarios. A las 27.3 semanas ingresó con diagnóstico de anemia moderada (hemoglobina de 4.8 g/dL) y se le indicaron seis concentrados eritrocitarios, hasta conseguir una hemoglobina de 8.8 g/dL.

A las 36 semanas de embarazo volvió a ingresar al hospital, con síndrome anémico severo, con hemoglobina de 7.3 g/dL. En esa oportunidad se le administraron cinco paquetes globulares, con repunte del valor de hemoglobina a 11 g/dL. A las 39 semanas ingresó para la finalización del embarazo por cesárea, indicada por desproporcióncefalopélvica. La hemoglobina se registró en 8 g/dL, motivo por el que se le administraron dos concentrados eritrocitarios antes de la cesárea y, posteriormente, dos paquetes más.

Se obtuvo un recién nacido vivo, masculino, en presentación cefálica, de 3550 g, con Apgar 9-9 y Capurro de 39 semanas. El líquido amniótico fue claro hialino; el cordón umbilical íntegro. Los anexos normales; el útero con segmento inferior muy vascularizado y abundante tejido friable. Desde luego, alto riesgo de hematomas y seromas.

Durante el embarazo, debido a la condición de la paciente, se le administraron suplementos de ácido fólico y hierro, sin que ello se reflejara en incremento de las cifras de hemoglobina. Entre 2014 y 2015 se le trasfundieron 27 paquetes globulares.

En 2019, en el segundo embarazo, durante la semana 17 experimentó síntomas compatibles con el síndrome anémico, con hemoglobina de 5.3 g/dL. Se requirieron la obtención del fenotipo eritrocitario, el rastreo de anticuerpos irregulares (Coombs indirecto) (**Cuadro 2**) y perfil de hierro (**Cuadro 3**). En la semana 18, con base



Cuadro 2. Fenotipo eritrocitario y rastreo de anticuerpos irregulares, positividad al anticuerpo irregular anti-E con títulos 1:64 establecidos durante la semana 17 del segundo embarazo

Parámetro	Resultado
Grupo sanguíneo	0
Factor Rh	Positivo (+)
Fenotipos	C+, E-, c-, e+, K-, k+, Fya+, Fyb-, JKa-, JKb+, Lea+, Leb-, S+, s-, M+, N+, P1-, Diego-
Rastreo de anticuerpos irregulares	Positivo Anti-E Título 1:64
A1 Cells	4+
A2 Cells	4+
B Cells	4+
O Cells	Negativo

Cuadro 3. Perfil de hierro en la semana 17 del segundo embarazo, sin alteraciones significativas en los parámetros medidos que descartan la sobresaturación del mineral

Perfil	Resultado	Valores de referencia
Hierro en suero ($\mu\text{g/dL}$)	131	50.0-170.0
Capacidad de fijación de hierro ($\mu\text{g/dL}$)	332	250.0-350.0
Hierro libre ($\mu\text{g/dL}$)	201	150.0-200.0
Saturación de hierro (%)	39.5	30.0-40.0

en la información previa se le administraron tres paquetes globulares fenotipados. Posterior a la trasfusión la hemoglobina se encontró en 7.7 g/dL. Se dio de alta del hospital con indicación de suplementos de ácido fólico y valoración a las tres semanas, con biometría hemática de control.

La paciente acudió al hospital a las 36.1 semanas de embarazo con 6.8 g/dL de hemoglobina y síntomas de síndrome anémico severo. Al ingreso se le administraron dos paquetes eritrocitarios fenotipados que originaron el repunte

en la hemoglobina a 7.6 g/dL. Permaneció en observación y el embarazo finalizó por cesárea, indicada por el antecedente quirúrgico en el primer embarazo y pelvis incompetente. Antes de la cesárea se le administró un paquete globular que se reflejó en 8.5 g/dL de hemoglobina. La paciente aceptó la oclusión tubaria bilateral como método de planificación definitivo pues consideró que su paridad estaba satisfecha, sin dejar de lado la carga genética que supondría el padecimiento en su descendencia.

Nació una niña viva, en presentación cefálica, de 3220 g, Apgar 8-9, Capurro de 40 semanas, líquido amniótico claro hialino, cordón umbilical íntegro, útero y anexos normales. El sangrado fue de 400 mL y durante el puerperio inmediato se le trasfundió un paquete eritrocitario fenotipado. La biometría hemática de control reportó hemoglobina de 8.2 g/dL.

DISCUSIÓN

La betatalasemia, y las talasemias en general, son padecimientos raros en nuestra comunidad; sin embargo, debido a la multirracialidad y al mestizaje² es muy posible que estas hemoglobinopatías se registren en zonas ya reportadas,⁴ como el estado de Veracruz;⁸ por lo tanto, no debe ser ajeno a nuestra labor diaria estar capacitados para hacer frente a un caso como éste.

La caracterización de la talasemia en menor, intermedia o mayor u homocigota da la pauta para elegir el tratamiento adecuado. Las betatalasemias menores e intermedias requieren suplementación con ácido fólico y de hierro en caso de deficiencias nutricionales. Cuando los requerimientos nutricionales aumentan, como sucede durante el embarazo o en situaciones de estrés, como las infecciones, pueden requerirse trasfusiones sanguíneas, que son el tratamiento de elección en las betatalasemias mayores.^{2,10,14}

Está demostrado que la betatalasemia es un factor de riesgo obstétrico para oligohidramnios, parto pretérmino, preeclampsia, ruptura prematura de membranas y diabetes gestacional.¹⁸ Por esto es de suma importancia el diagnóstico oportuno que permita anticiparse a las posibles adversidades.

Encontrar el límite adecuado de hemoglobina es un reto importante para mitigar las manifestaciones clínicas de la betatalasemia y, al mismo tiempo, propiciar el correcto desarrollo del feto, sobre todo en el último trimestre del embarazo.¹⁹ Los estudios consultados para la elaboración de este reporte, efectuados en Líbano e Italia,¹⁵ señalan que para evitar complicaciones las concentraciones de hemoglobina deben ser superiores a 8 mg/dL, aunque el valor objetivo debe ser cercano o mayor a 10 mg/dL.²⁰

Debido a nuestra genética particular, y a la particularidad de condiciones especiales como la edad y la altura sobre el nivel del mar en las que se habita es necesario investigar en nuestra región las concentraciones adecuadas de la hemoglobina en estas pacientes. Es indispensable efectuar, periódicamente, la evaluación de la cinética del hierro para ajustar el tratamiento y evitar complicaciones.¹⁴

Entre febrero de 2014 y noviembre de 2015, luego de la interrupción del embarazo, la paciente recibió 27 transfusiones con el propósito de mitigar los síntomas. Esos procedimientos incrementaron considerablemente la posibilidad de la aloinmunización. En la bibliografía se señala la formación del anticuerpo irregular anti-E, con títulos en suero de 1:64.^{16,21,22}

En el transcurso del primer embarazo la paciente del caso no dispuso de los recursos económicos necesarios para los estudios de immunohematología que permitieran conocer su fenotipo

sanguíneo, que fue un factor decisivo en su sensibilización y expresión de aloanticuerpos. Los anticuerpos irregulares de la madre, originados por un sistema distinto al AB0 y al factor RhD, pueden atravesar la barrera placentaria y causar anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia, características de la enfermedad hemolítica perinatal. Cuando es así debe evaluarse el riesgo y enviar a la paciente a una unidad de alto riesgo obstétrico para seguimiento de la aparición de la anemia fetal.²³

CONCLUSIÓN

La prevención de la aloinmunización en la atención médica de las pacientes con betatalasemia consiste en determinar el fenotipo de los glóbulos rojos para poder tomar en cuenta sistemas distintos a los tradicionales AB0 o Rh y que la sangre a trasfundir sea segura, sin desencadenar reacciones de sensibilización y producción de aloanticuerpos, hechos que podrían ocasionar una respuesta inmunitaria en el feto por incompatibilidad maternofetal, al atravesar la barrera placentaria. Con base en la experiencia adquirida en el primer embarazo fue importante mantener una vigilancia estrecha en el siguiente. Su condición betatalasémica se consideró un factor de riesgo obstétrico con posibles consecuencias graves e, incluso, mortales para la madre y su hijo. La sangre fenotipada compatible y segura evitará complicaciones hematológicas para una y otro.

Agradecimientos

Al personal del laboratorio clínico y el banco de sangre del Hospital Regional de Poza Rica por su valiosa colaboración en beneficio de la paciente.

REFERENCIAS

1. Vargas C. β-Talasemia. Rev Med Cos Cen 2011; 68 (598): 355-7. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2011/rmc113q.pdf>



2. Aixalá M. Anemia microcítica-hipocrómica: anemia ferropénica versus b talasemia menor. Acta Bioquím Clín Latinoam [en línea]. 2017; 51 (3): 291-305. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53553013004>
3. Alzate J, et al. Herramientas diagnósticas para hemoglobinopatías. 6º Ciclo Internacional de Conferencias de la Calidad [en línea]. 2012. <https://www.ifcc.org/media/216143/Hemoglobinopatias.pdf>
4. Ibarra B. III-Talasemia. Gac Méd Méx 2003; 139 (2): S8-11.
5. Brancaleoni V, et al. Laboratory diagnosis of thalassemia. Int Jnl Lab Hem. 2016; 38 (1): 32-40. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12527>
6. Clark B, Thein C. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. Clin Lab Haem. 2004; 26 (3): 159-76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00607.x>
7. Ruiz A, et al. Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. Vitae [en línea]. 2013; (53): 1-8. https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_4721.pdf
8. Ruiz-Argüelles G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. Rev Hematol Mex 1998; 50 (2): 163-70. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-232796>
9. Modell B, Matthew D. Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes. Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2008; 86: 419-26. <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673.pdf?ua=1>
10. Chiappe G. Talasemias: Aspectos clínicos. Acta Bioquím Clín Latinoam 2017; 51(3): 281-9. <https://www.redalyc.org/pdf/5355/53553013003.pdf>
11. Lugones-Botell M, Hernández-Álvarez F. Betatalasemia y embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2017; 43 (2): 1-9. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000200013&lng=es
12. Habib M, et al. Efficacy of Hematological Indices for β Thalassemia Trait Screening in Pregnant Women. NJHS 2017; 2017 (2): 155-8. doi:10.21089/njhs.24.0155
13. Roth C, et al. Thalassemia Syndromes in Pregnancy. Nurs Womens Health 2016; 20 (4): 415-20. doi:10.1016/j.nwh.2016.07.008.
14. Carvajal-Alzate M. Beta-Talasemia: Un mundo de complicaciones con nuevas alternativas de tratamiento. Archivos de Medicina (Col) 2019; 19 (1): 148-159. <https://doi.org/10.30554/archmed.19.1.2732.2019>
15. Roumi J, et al. Pregnancy in β-thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. Am J Hematol 2017; 92 (6): E96-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.24690>
16. Agrawal A, et al. Red Blood Cell Alloimmunization in Multitransfused Patients: A Bicentric Study in India. Glob J Transfus Med 2016; 1 (1): 12-5. doi:10.4103/2455-8893.178005
17. Lal A, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. Tranfusion 2018; 58 (12). <https://doi.org/10.1111/trf.14875>
18. Amooee D, et al. The pregnancy outcome in patients with minor β-thalassemia. Iran J Reprod Med [en línea]. 2011. 2011; 9 (1): 9-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212139/pdf/ijrm-9-009.pdf>
19. Khan H, et al. Frequency of beta-thalassemia trait among pregnant women in their last trimester with hypochromic microcytic anemia. Pakistan Journal of Public Health 2017; 7 (2): 79-81. <https://doi.org/10.32413/pjph.v7i2.37>
20. Voskaridou E, et al. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. EJ Haematol 2014; 93 (6): 492-99. <https://doi.org/10.1111/ejh.12387>
21. Bezirgiannidou Z, et al. Hyperhemolytic Syndrome Complicating a Delayed Hemolytic Transfusion Reaction due to anti-P1 Alloimmunization, in a Pregnant Woman with HbO-Arab/β-Thalassemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016; 8 (1): 1-5. doi: 10.4084/MJHID.2016.053
22. Al-Riyami, et al. Risks of red blood cell alloimmunization in transfusion-dependent β-thalassemia in Oman: a 25-year experience of a university tertiary care reference center and a literature review. Transfusion 2018; 58 (4): 871-78. doi:10.1111/trf.14508
23. Fuenzalida J, Carvajal J. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. Rev chil obstet ginecol 2014; 79 (4): 315-22. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000400011>