

Hemoglobinopatías y Malaria. ¿Están protegidos?

Autor: Dra. Johalyn Alvarez ¹
Dra. Hilze Rodríguez Cedeño ²

Recibido para publicación: 14 de junio 2018
Aceptado para publicación: 24 de junio 2018

Resumen

Se presenta el caso de un paciente femenina de 9 años procedente de Puerto Obaldía en la Comarca Guna Yala con heterocigocidad para HbS/Talasemia beta y parasitación por Plasmodium vivax.

Palabras clave: Heterocigocidad, HbS/Talasemia, Plasmodium vivax.

Abstract

We present the case of a 9-year-old female patient from Puerto Obaldía in the Comarca Guna Yala with heterozygosity for HbS / beta thalassemia and parasitism by Plasmodium vivax.

Keywords: Heterozygosity, HbS / Thalassemia, Plasmodium vivax.

Conflicto de Interés: No existe ningún conflicto de interés.

Introducción

Las hemoglobinopatías son un grupo de trastornos resultantes de una anomalía genéticamente determinada en la estructura o síntesis de la cadena globina. En la actualidad, aproximadamente un 5% de la población mundial es portador de una hemoglobinopatía, por lo que es posible que un individuo pueda ser portador heterocigoto de dos diferentes de éstos trastornos autosómicos recesivos como es el caso de la Hemoglobina S (HbS)/Talasemia beta.

La expansión de estas mutaciones genéticas, principalmente la drepanocitosis o presencia de HbS, se han relacionado con la malaria o paludismo ya que confieren protección parcial al limitar la parasitemia por diversos mecanismos.

En la drepanocitosis hay un efecto beneficioso en individuos portadores (HbAS), pero en homocigotos, una baja parasitación puede acentuar la hemólisis e incrementar los cuadros de vasooclusión. Tanto la alfa talasemia como, en menor grado, la beta talasemia protegen contra la infección palúdica, aunque pocos estudios respaldan la ventaja selectiva de la talasemia en comparación con otras hemoglobinopatías.

Caso Clínico

Primera hospitalización

Se trata de femenina de raza mestiza de 13 años de edad, panameña, nacida en la Ciudad de Panamá, con residencia en Puerto Obaldía, Comarca Kuna Yala (figura 1).

¹ Residente de Hematología Pediátrica. Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". Panamá, Rep. De Panamá.

² Pediatra Hematóloga. Jefe del Servicio de Hematología. Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". Panamá, República de Panamá. Correo electrónico: hilzelis@hotmail.com.



Fig. 1 Localización de Puerto Obaldía en la Comarca Guna Yala.

Acudió referida del Centro de Salud de Puerto Obaldía a nuestra institución con historia de 2 días de evolución de fiebre no cuantificada, malestar general, dolor retro-esternal y costal derecho, a la exploración física se encontraba hemodinámicamente estable, con tinte icterico en piel y escleras, palidez de tegumentos, dolor a la palpación a nivel esternal y bazo palpable a 3 centímetros por debajo del reborde costal. No contaba con antecedentes personales de relevancia y entre los familiares refería que el padre tiene rasgo falcémico.

Laboratorios

La biometría hemática mostró una anemia severa con microcitosis, hipocromía y poiquilicitosis marcada en donde predominaban drepanocitos y codocitos, la electroforesis de hemoglobina confirma diagnóstico estado doble heterocigoto para Hb S/Beta Talasemia (tabla 1), basándonos en el incremento del porcentaje de HbF y HbA2.

La paciente con buena evolución se da egreso.

Tabla 1. Electroforesis de hemoglobina.

Hemoglobina	%
F	19.0
A1	3.2
A2	6.9
S	63.9

Segunda Hospitalización

A los 15 días posterior a su egreso, reingresó con historia de 5 días de fiebre no cuantificada y escalofríos manejada en el Centro de Salud de Puerto Obaldía con antibióticos vía intravenosa, fue trasladada a nuestra institución tras 36 horas de tratamiento por persistencia de la fiebre.

A su ingreso alerta, eupneica, afebril, palidez generalizada, tinte icterico en escleras y mucosa oral seca; se ausculta soplo sistólico III/VI plurifocal, se palpa el abdomen blando, no doloroso con esplenomegalia de 8 cm, el llenado capilar fue de 3 segundos.

La analítica sanguínea mostró bicitopenia, hemoglobina en 4.7 g/dL, plaquetas 75,000, leucocitos 12,300/ μ L con 20% de bandas, policromatofilia marcada, drepanocitos y codocitos (tabla 2).

Se admitió con diagnóstico de Anemia Falciforme en crisis de secuestro esplénico y se indicó transfusión de 1 unidad de glóbulos rojos empacados, cobertura antibiótica con ceftriaxona, hidratación endovenosa y monitorización continua de signos vitales.

A las 24 horas posterior a la transfusión se realiza hemograma control por el laboratorio de hematología especial que reportó mejoría de la hemoglobina y hallazgo a la evaluación del frotis de parásitos intra y extracelulares compatibles con *Plasmodium spp.* (Figura 2). Éstos hallazgos se notifican al Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria (SNEM) quienes confirman el diagnóstico mediante una prueba rápida y examen de gota gruesa que mostró una recuento parasitario de *Plasmodium vivax* de 1666/microL.

Se inicia tratamiento con Cloroquina y Primaquina con mejoría de la fiebre al iniciar el tratamiento en su tercer día de estancia intrahospitalaria. Completa la toma de medicamentos satisfactoriamente y se realiza, durante la hospitalización, extracción quirúrgica del bazo.

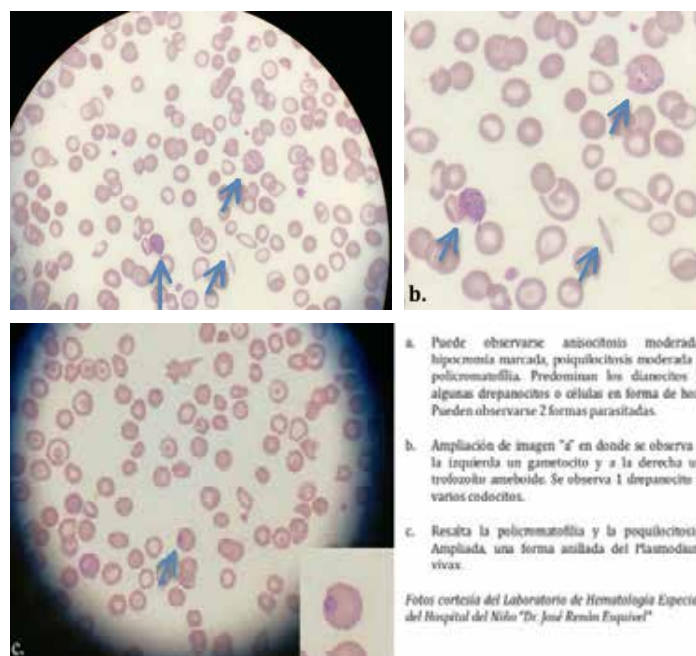


Fig. 2 Frotis de Sangre periférica con parásitos intracelulares.

Tabla 2. Descripción y evolución de hemogramas.

Fecha	2-abril-18	22-abril-18	30-abril-18	9-mayo-18
Evolución clínica	1era admisión Crisis Vasooclusiva	2da admisión Bazo 10cm	Control post transfusional por LAHE	Egreso
Hemograma				
Leu (x10 ³ /microL)	27.63	12.4	6.9	14.6
% Neu	42	49	43	84
% Bandas		20	13	5
% Linf	37	18	33	10
% Mono	17	13	11	1
RBC (X10 ⁶ /microL)	3.6	2.24	3.34	3.83
HGB (g/dL)	6.3	4.7	7.9	8.7
HTO (%)	19.3	15	25.5	26.7
VCM (fL)	60.9	66.7	74	69.7
CHCM (g/dL)	32.6	31.7	32.4	32.6
PLT (X10 ³ /microL)	255	75	119	307
% Retis	8.5	13.1	12	3.5
Descripción microscópica	Policromatofilia, microcitosis, hipocromia y poiquilicitosis marcada. Drepanocitos y dianocitos. Cuerpos de Howell Jolly. Macroplaquetas.	Microcitosis e hipocromia marcada. Policromatofilia marcada, poiquilicitosis marcada (drepanocitos y codocitos).	Se observan parásitos intra y extracelulares compatibles con <i>Plasmodium</i> spp. Policromatofilia marcada. Microcitosis e hipocromia moderada. Drepanocitos, codocitos, punteado basófilo. Macroplaquetas.	Anisocitosis y microcitosis leve.

LAHE: Laboratorio de Hematología Especial

Discusión

La malaria es la enfermedad parasitaria más importante que afecta a humanos. En el 2016 según la OMS, se estima que hubo 216 millones de casos de paludismo en todo el mundo, el 90% se reportó África, seguido por la región de Asia Sudoriental (7%), la región de América presentó un 0.4% que corresponde a 875 mil casos. En 2016, hubo un estimado de 445,000 muertes por paludismo a nivel mundial, en 15 países se presentaron el 80% de estas muertes; todos estos países están en África subsahariana, a excepción de India. La malaria es responsable del 18% de todas las muertes infantiles en África subsahariana (equivalente a 800,000 muertes cada año).

Cuatro especies de plasmodium infectan a los humanos: el *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. *P. falciparum* es el parásito del paludismo más prevalente en el África subsahariana, representando el 99% de los casos estimados de paludismo en 2016. Fuera de África, *P. vivax* es el parásito predominante en las Américas, representa el 64% de los casos de paludismo, y está por encima del 30% en las regiones del Asia Sudoriental y por encima del 40% en el Mediterráneo Oriental. *P. vivax* está esencialmente ausente en las poblaciones de África Central y Occidental porque sus eritrocitos no expresan el antígeno Duffy o el receptor de IL-8, al que se unen los merozoitos de esta especie durante la invasión.

En el cribado de pruebas transfusionales realizadas a la paciente, no se detectó anticuerpos para el antígeno Duffy. La paciente presentó infección por *P. vivax*, el período de incubación de los *Plasmodium* no *falciparum* es de 9-14 días, la fiebre que presentan los pacientes puede ser un reflejo de la duración del ciclo reproductivo de la especie infectante (*P. falciparum*, *P. vivax*, and *P. ovale*: 48 horas; *P. malariae*: 72 horas).

Las manifestaciones clínicas de la malaria no complicada coinciden con las presentadas por la paciente, incluyen fiebre, escalofríos diaforesis, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, náuseas, dolor abdominal y diarrea. El examen físico puede presentar ictericia, esplenomegalia y/o hepatomegalia. Al ser estos hallazgos inespecíficos se asoció la clínica a la historia y antecedente patológico de hemoglobinopatía, por lo que la impresión diagnóstica al ingreso fue de secuestro esplénico asociado a un proceso infeccioso, en parte razonable por la bicitopenia presentada.

La coexistencia de una hemoglobinopatía y la malaria como la que presenta este caso es rara. Hay una resistencia genética a la malaria, sobretudo a la infección por *P. falciparum*, en individuos con hemoglobinopatías como la Hemoglobina S, C, E y las Talasemias.

Nuestra paciente es portador heterocigoto para la Hemoglobina S y la Talasemia beta. Entre los mecanismos conocidos que producen esta resistencia en pacientes con rasgo falcémico están: la aceleración de la rata de drepanocitosis en los glóbulos rojos parasitados lo que facilita su eliminación por el bazo, los parásitos que escapan de este proceso ven su crecimiento afectado cuando las células se vuelven hipóxicas, existe también un aumento en la fagocitosis, hay pérdida de potasio durante la drepanocitosis produciendo un ambiente adverso para el parásito y la rigidez de la membrana dificulta la invasión del plasmodium. Sin embargo, en pacientes con enfermedad por anemia falciforme (HbSS) una baja parasitación puede acentuar la hemólisis e incrementar los cuadros de vasooclusión haciendo al individuo altamente susceptible a los efectos letales de la malaria, esto puede deberse a una presentación de la anemia más severa y a menudo hay hipoesplenismo que reduce la eliminación de parásitos.

Por otra parte, se ha propuesto que, en las talasemias, se produce una lesión oxidante en los hematíes talasémicos por el exceso de cadenas de globina precipitadas que aumenta la eliminación de los glóbulos rojos parasitados.

Al igual que en otras hemoglobinopatías hay disminución en el crecimiento del parásito y un aumento de la fagocitosis de los eritrocitos afectados. Es importante tener en cuenta la procedencia de la paciente, Guna Yala, la región de salud en Panamá más afectada por la malaria registrando el 40% del total de casos confirmados en el 2017 (275 casos de un total de 689) en la República de Panamá. La localidad de Puerto Obaldía representó el 7% de los casos registrados en Guna Yala.

Conclusiones

La malaria y las hemoglobinopatías, principalmente la anemia falciforme, son ambas grandes problemas de salud pública. La coexistencia de ambas enfermedades en alta prevalencia hacen que sea posible la presentación de ambas patologías, a pesar de que existen una variedad de mecanismos de protección comprobados y que continúan describiéndose que confieren resistencia al paludismo a individuos con alteraciones del gen de la globina.

Es importante continuar el estudio de ambas patologías para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones. El paludismo presenta problemas de tratamiento y control que son cada vez más complejos y esta enfermedad sigue siendo uno de los principales problemas

de salud mundiales sin resolver, aunque el uso generalizado de insecticidas y mosquiteros parece estar reduciendo la incidencia de malaria grave en muchas partes del mundo.

Referencias

1. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12 (6):457-68.
2. Cerezo L, García L, Lasso J. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico No. 52: Malaria. 2018.
3. Roberts DJ, Schrier SL, Tirnauer JS. Protection against malaria in the hemoglobinopathies, UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/protection-against-malaria-in-the-hemoglobinopathies#H14230701>.
4. Makani J, Komba AN, Cox SE et al. Malaria in patients with sickle cell anemia: burden, risk factors, and outcome at the outpatient clinic and during hospitalization. *Blood* 2010; 115 (2):215-20. doi: 10.1182/blood-2009-07-233528. Epub 2009 Nov 9
5. World Health Organization. World Malaria Report 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259492/1/9789241565523-eng.pdf?ua=1>.
6. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115 (22):4331-6. doi: 10.1182/blood-2010-01-251348. Epub 2010 Mar 16