



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Alteraciones endocrinológicas en un paciente con talasemia mayor Endocrinological disorders in a patient with thalassemia mayor

I. Pavón de Paz, M.G. Guijarro de Armas*, C. Monteserín Monteserín, R. Martín Boizas, S. Civantos Modino, J.M. Montañó Martínez y P. Iglesias Bolaños

Servicio de Endocrinología, Hematología y Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 18 de octubre de 2010; aceptado el 3 de enero de 2011

Disponible en Internet el 4 de mayo de 2011

Introducción

La talasemia mayor es una enfermedad grave y poco frecuente debida a una alteración en la producción de las cadenas beta de la hemoglobina. Se caracteriza por anemia grave, hemólisis severa crónica y efectos deletéreos de la eritropoyesis masiva con los consiguientes daños de órganos por depósito de hierro transfusional, así como daños sistémicos y locales por una expansión de los progenitores eritrocíticos en la médula ósea hematopoyética¹. Las alteraciones endocrino-metabólicas debidas a la sobrecarga crónica de hierro son muy frecuentes^{2,3}.

Presentamos el caso de un paciente con talasemia mayor, talla baja, hipogonadismo hipogonadotrofo, déficit de hormona de crecimiento (GH), glucemia basal alterada y osteoporosis.

Caso clínico

Varón de 26 años diagnosticado en la infancia de talasemia mayor, seguido habitualmente en el Servicio de

Hematología. Fue remitido a Endocrinología por haberse detectado en analítica rutinaria una glucemia basal de 114 mg/dL.

Entre sus antecedentes familiares destacaba el diagnóstico de talasemia menor en sus dos progenitores. No tenía antecedentes diabéticos y había sido tratado desde niño con transfusiones periódicas y diferentes quelantes del hierro. Cuando acudió a Endocrinología recibía transfusiones mensuales y seguía tratamiento con desferroxamina. Había sido sometido a esplenectomía a los 9 años de edad.

En la anamnesis destacaba buen estado general con buena tolerancia a la anemia, llevaba vida activa con integración en el ámbito laboral y practicaba deporte (fútbol y natación) varias veces por semana. Tenía talla inferior a la de sus padres, desarrollo puberal a la edad normal, frecuencia de afeitado semanal, libido conservada, y había mantenido una actividad sexual normal hasta hacía 6 meses. No presentaba clínica de hipotiroidismo ni dolores óseos. Nunca había tenido fracturas.

En la exploración física destacaba peso 65,5 kg; talla 1,63 m, índice de masa corporal (IMC) 24,65 kg/m², presión arterial 125/64 mmHg, palidez mucocutánea con tinte icterico y tenía buen estado de hidratación y nutrición. Presentaba vello escaso tanto facial como corporal. No se palpaban alteraciones tiroideas. La auscultación cardiopulmonar resultó normal y en el abdomen tenía una cicatriz de esplenectomía y se palpaba hepatomegalia. El

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: docguada@hotmail.com
(M.G. Guijarro de Armas).

vello axilar y pubiano era normal así como el pene. Los testículos eran de 15 cc. El resto de la exploración resultó normal.

El estudio analítico inicial mostró una glucemia basal de 109 mg/dl y 96 mg/dl a los 120 minutos de sobrecarga oral con 75 g de glucosa. El resto de parámetros analizados mostró el siguiente resultado: ferritina 1.363 microg/L (normal [N]: 30-400); bilirrubina 2,54 mg/dL ($N < 1$), indirecta de 2 mg/dL; LDH 439 U/L (N : 230-460); fructosamina 280 micromoles/L (N : 205-280); calcio plasmático 9,5 mg/dl (LN : 8,5-10,5) y calcio urinario 416 mg/Tdíl (N : 50-300); ácido úrico 6,4 5 mg/dl (N : 3,5-7,2). El resto de los parámetros bioquímicos, incluidas las transaminasas resultaron normales. En cuanto a los parámetros hematológicos, presentaba los siguientes datos analíticos pretransfusionales: hemoglobina 7 mg/dl (N : 13-17,5), hematocrito 20,7% (LN : 39-55); VCM 81,7 fL (N : 80-98); leucocitos 19.550×10^3 /microL (N : $4,5-11 \times 10^3$); plaquetas 1.009.000.000 (N : $130-400 \times 10^3$); hematíes $2,53 \times 10^6$ microL (N : $4,5-5,8 \times 10^6$); HbA1c: 7,7% (N : 3,9-6, valor no fiable por elevación de hemoglobina fetal).

Del estudio basal de hormonas se obtuvo el siguiente resultado: insulina 5,31 mU/l (N : < 14 mU/l); péptido C 5,4 ng/ml (N : 0,9-7,1); HOMA 1,3, hormona estimulante del tiroides (TSH) 1,12 microU/ml (N : 0,27-4,5); T4l 1,19 ng/dl (N : 0,9-1,70); testosterona total 1,66 ng/ml (N : 2,18-9,05); índice de andrógenos libres 7%; hormona luteinizante (LH) 3,42 UI/L hormona folículo estimulante (FSH) 1,9 UI/L; factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) 74 ng/ml (N : 117-329); cortisol basal 10,69 microg/dl (N : 6,2-19,4); cortisoluria en orina de 24 horas 63,36 microg (N : 22-128,5); estradiol 15,9 pg/ml; prolactina 16,6 ng/ml; somatostatina C 89,8; paratohormona (PTH) 18,6 pg/ml (N : 15-65); vitamina D 23 ng/ml (N : 11-43); hormona corticotropa (ACTH) 8,6 pg/ml y tras 15 minutos de reposo 10,6 pg/ml ($N < 46$).

Posteriormente y una vez tratado el hipogonadismo se completó el estudio con test de estímulo de hormona de crecimiento (GH) (test de glucagón) que demostró déficit de GH (basal 0,17, a los 60 minutos 3, a los 120 minutos 0,07, y a los 180 minutos 0,1), una encuesta de calidad de vida para valoración de pacientes adultos deficitarios en GH, cuyo resultado mostraba la mejor calidad de vida posible, y un estudio de autoinmunidad de diabetes que resultó negativo.

Se solicitó resonancia magnética (RM) del área hipotálamo-hipofisaria que mostró una hipófisis de tamaño normal sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio y con cierta hipointensidad global, sobre todo en la parte posterior, lo que podría estar en relación con depósitos patológicos de hierro en dicha localización (fig. 1). Asimismo se observó sustitución de médula ósea amarilla por médula ósea hematopoyética en clivus, hueso frontal y columna cervical (fig. 2).

También se realizó densitometría ósea (DMO) en la que se objetivó osteoporosis a nivel lumbar con T-Score -3 y osteopenia en fémur proximal con T-Score -1,4.

Con los diagnósticos de glucemia basal alterada, hipogonadismo hipogonadotrofo, déficit de GH y osteoporosis se le recomendó tratamiento que incluía medidas dietéticas, suplementos con 1 g de calcio y 800 UI de vitamina D al día, un bifosfonato de administración semanal y testosterona en

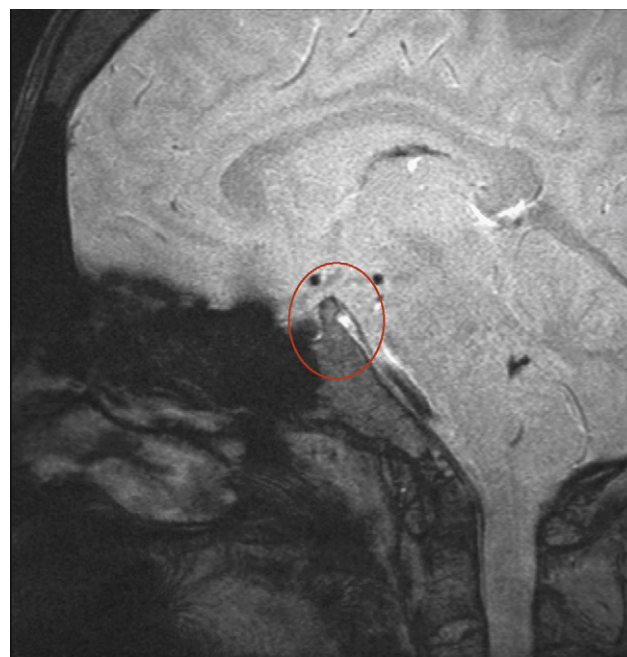


Figura 1 Resonancia magnética con eco de gradiente potenciada en T2: áreas hipointensas en adenohipófisis por depósito de hierro patológico.

administración intramuscular cada 12 semanas. Tras evaluar pros y contras de la suplementación con GH, se decidió de acuerdo con el paciente no iniciarla.

En la última analítica realizada presentaba glucemia basal de 84 mg/dl, HbA1c: 7,6% testosterona total 4,21 ng/ml (tras 8 meses en tratamiento con testosterona); IGF-1 79,1 ng/ml; calcio plasmático 9,1 mg/dl y fructosamina 287 micromoles/litro.

Discusión

La talasemia mayor es una hemoglobinopatía grave que se caracteriza por anemia crónica y sobrecarga de hierro debida a la terapia transfusional. La sobrecarga crónica de hierro es responsable de múltiples complicaciones como la cardiopatía, la cirrosis hepática y las alteraciones de diferentes glándulas endocrinas¹. Nuestro paciente fue remitido a Endocrinología por haberse detectado hiperglucemia. Con sobrecarga oral de glucosa fue diagnosticado de glucemia basal alterada. Los niveles de insulina y péptido C mostraban reserva insulínica baja, aunque la alteración inicial típica en la talasemia mayor es la insulinoresistencia, añadiéndose un déficit en la producción de insulina en fases más tardías, por disfunción de las células beta pancreáticas debido a hemosiderosis transfusional⁴. La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono es frecuente en estos pacientes y suele desarrollarse durante la segunda década de la vida. La diabetes aparece en el 20-30% de los pacientes adultos⁵. Se ha especulado con el hecho de que la autoinmunidad pancreática pueda contribuir al daño selectivo de las células beta, al haberse detectado anticuerpos contra las células de los islotes (ICA) en una proporción superior a la hallada en la población general⁶. La fructosamina y no

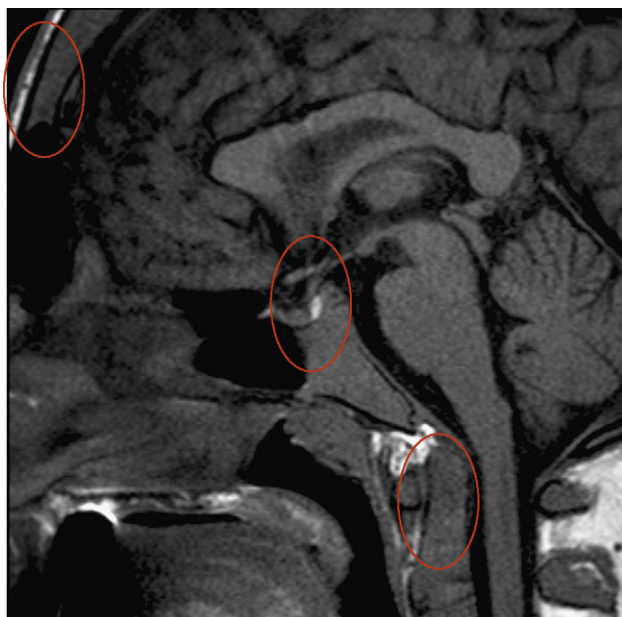


Figura 2 Resonancia magnética. Corte sagital T1: sustitución de médula ósea amarilla por médula ósea hematopoyética en clivus, columna cervical y hueso frontal.

la HbA1c, nos permitirá evaluar el control metabólico a lo largo del seguimiento^{7,8}.

El hipogonadismo se sospechó por la exploración física, el estudio hormonal era compatible con hipogonadismo hipogonadotroppo. El hipogonadismo es la alteración endocrina más frecuente en pacientes talasémicos pudiendo aparecer hasta en el 48%^{2,9}. En su patogénesis juega un papel fundamental el depósito de hierro tanto a nivel hipotálamo-hipofisario como testicular, aunque también se ha implicado un déficit de zinc. Es normal un retraso en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Los varones suelen presentar vello facial y corporal escaso y disminución de la libido aún con espermatogénesis conservada. Las mujeres presentan un desarrollo mamario incompleto con edad de la menarquia retrasada, es frecuente la oligomenorrea e incluso la amenorrea. Cuando se detecta hipogonadismo debe tratarse. En nuestro caso elegimos un preparado depot de testosterona de administración trimestral. El retraso del crecimiento con talla baja, de origen multifactorial, es muy frecuente en niños con talasemia mayor y se hace aún más evidente durante la adolescencia, al añadirse un retraso del desarrollo puberal. Más tarde puede aparecer una recuperación parcial de la talla^{10,11}.

En adultos, Scacchi encontró un déficit severo de GH en el 22,3% de los pacientes estudiados y no encontró correlación entre el pico de GH alcanzado tras su estimulación con GHRH-arginina y los niveles de ferritina¹⁰. Se ha implicado también en este proceso una alteración de la capacidad hepática para sintetizar IGF-1, de manera que en otros estudios no se correlaciona el pico de GH que sigue a su estimulación con los valores de IGF-1, que se encuentran bajos en un 69% de los pacientes aún sin confirmarse déficit de GH. Los beneficios de tratar a los adultos deficitarios aún están por determinar¹². En nuestro caso se desestimó, teniendo en cuenta, sobre todo, la excelente calidad de vida que presentaba.

En nuestro caso una vez confirmados los diagnósticos de hipogonadismo hipogonadotroppo y déficit de GH se realizó una RM craneal centrada en la región hipotálamo hipofisaria que descartó la presencia de tumores o lesiones ocupantes de espacio. Destacaba en el estudio eco de gradiente potenciada en T2, áreas hipointensas en la adenohipofisis por depósito de hierro en su interior. Además de la talla baja en la talasemia mayor aparecen otras manifestaciones óseas típicas como cambios en la estructura facial que dan lugar a la típica "*chipmunk face*" o cara de ardilla y otros cambios esqueléticos debido a la expansión de la médula ósea, con el consiguiente aumento de los espacios medulares, córtex fino y osteoporosis. La fusión prematura de las epífisis puede condicionar un acortamiento de las extremidades. Con la edad los cambios se van acentuando en las zonas donde la médula ósea sigue manteniéndose activa, como la pelvis, la calota y la columna. En la [figura 1](#) se observan cambios típicos en la estructura ósea del cráneo.

La osteopenia con adelgazamiento de la cortical y el aumento de la trabeculación en la columna y en los casos más graves la osteoporosis son complicaciones serias que aparecen incluso en pacientes tratados adecuadamente.

En la patogenia de la osteoporosis en la talasemia mayor se han implicado, además de los cambios esqueléticos debidos a la expansión medular, otros factores como los déficits de esteroides sexuales, GH, IGF-1 y de vitamina D (esta última de etiología incierta). También se han propuesto diferentes factores genéticos contribuyentes, como un polimorfismo Sp1 del gen del colágeno tipo 1 que predispone a la osteoporosis vertebral o el polimorfismo Bsml del receptor de la vitamina D^{11,13,14}. Cuando aparece osteoporosis, los bifosfonatos asociados a suplementos de calcio y la vitamina D son el tratamiento de elección¹⁵. Otras alteraciones endocrinas, como el hipotiroidismo o el hipoparatiroidismo también pueden aparecer en pacientes con talasemia mayor y deben descartarse, pero son poco frecuentes, y nuestro paciente no presentaba estos defectos.

Para terminar, cabe destacar que ante un paciente con talasemia mayor al que se instaura tratamiento con hierro y transfusiones, es importante hacer despistaje y seguimiento de otras enfermedades como las de origen endocrino.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med. 2005;353:1135–46.
2. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. Blood. 2004;104:34–9.
3. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. Br J Haematol. 2006;135:574–82.
4. Massolo F, Forese S, Gallinelli A, Bergomi A, Cellini M, Lori G, et al. Beta cell secretion in patients with talasemia major. Minerva Pediatr. 1995;47:57–64.

5. Chatterjee R, Bajoria R. New concept in natural history and management of diabetes mellitus in talasemia major. *Haemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S127–130.
6. Monge L, Pinach S, Caramellino L, Bertero MT, Dall'omo A, Carta Q. The possible role of autoimmunity in the pathogenesis of diabetes in B-thalassemia major. *Diabetes Metab*. 2001;27:149–54.
7. Danescu LG, Levy S, Levy J. Markedly low hemoglobin A1c in a patient with an unusual presentation of beta-thalassemia minor. *Endocr Pract*. 2010;16:89–92.
8. Kosecki SM, Rodgers PT, Adams MB. Glycemic monitoring in diabetics with sickle cell plus beta-thalassemia hemoglobinopathy. *Ann Pharmacother*. 2009;39:1557–60.
9. Thuret I, Pondarré C, Moundou A, Steschonko D, Girot R, Bachir D, et al. Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. 2010;95:724–9.
10. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:61–8.
11. Vogiatzi MG, Macklin EA, Trachtenberg FL, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, et al. Differences in the prevalence of growth, endocrine and vitamin D abnormalities among the various thalassaemia syndromes in North America. *Br J Haematol*. 2009;146:546–56.
12. Scacchi M, Danesi L, Cattanea A, Valassi E, Pecori Giraldo F, Argento C, et al. Growth hormone deficiency in adult thalassemic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67:790–5.
13. Dimitriadou M, Christoforidis A, Economou M, Tsatra I, Vlachaki E, Fidani L, et al. Elevated serum parathormone levels are associated with myocardial iron overload in patients with beta-thalassemia mayor. *Eur J Haematol*. 2010;84: 64–71.
14. El-Edl RH, Ghonaim MM, Abo-Salem OM, El-Nemr FM. Bone mineral density and vitamin D receptor polymorphism in beta-thalassemia major. *Pak J Pharm Sci*. 2010;23: 89–96.
15. Gaudio A, Morabito N, Xourafa A, Macri I, Meo A, Morgante S, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-associated osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:181–4.