

PANCITOPENIA E ICTERICIA SECUNDARIA A MALNUTRICIÓN EN PACIENTE JOVEN

Dra. Ana Díaz de Tuesta, Chow-Quan¹ / Dra. Maria Pilar Oliete Blanco¹ / Dra. Silvia Alcalde López¹ /
Dra. Pilar Cuadra Giménez¹

¹Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

La presencia de pancitopenia, anemia macrocítica e ictericia secundaria a un trastorno hemolítico deben de alertarnos del déficit de vitamina B₁₂. Esta es una causa reversible de anemia megaloblástica y de enfermedad neurológica desmielinizante. No solo aparece en veganos o en pacientes con trastornos malabsortivos como la anemia perniciosa, como el caso que se describe. Para su diagnóstico es recomendable medir los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico. Aunque el tratamiento sustitutivo tradicional es la vía intramuscular, altas dosis vía oral han demostrado ser válidas y eficientes en la mayoría de los casos.

PALABRAS CLAVE

Déficit de vitamina B₁₂. Anemia Megaloblástica. Malnutrición.

PANCYTOPENIA AND JAUNDICE SECONDARY TO MALNUTRITION IN YOUNG PATIENT

ABSTRACT

The presence of pancytopenia, macrocytic anemia and jaundice secondary to a haemolytic disorder should alert us of vitamin B12 deficiency. This is a reversible cause of megaloblastic anemia and demyelinating neurologic disease. Not only it appears in vegans or in malabsorptive disorder patients like pernicious anemia, as the report case. For the diagnosis is recommended homocysteine and methylmalonic acid levels measurement. Although traditional replacement therapy is intramuscular, high dose oral replacement in most cases has proven valid and efficient.

KEY WORDS

Vitamin B₁₂ deficiency. Megaloblastic anemia. Malnutrition.

INTRODUCCIÓN

La presencia de pancitopenia (asociación de anemia, leucopenia y trombopenia), un problema hematológico relativamente frecuente en la práctica clínica, es un hallazgo analítico, signo de una enfermedad que necesita ser diagnosticada. Su etiología abarca desde infecciones leves hasta cuadros potencialmente letales. Además de una historia clínica minuciosa y exploración física completa, el volumen corpuscular medio (VCM), índice reticulocitario (IR) y frotis en sangre periférica pueden ayudarnos a una orientación diagnóstica inicial¹.

Presentamos el caso de un paciente joven con pancitopenia e ictericia y se discuten sus posibles causas en función de los rasgos clínico-analíticos que se muestran.

CASO CLÍNICO

Varón de 25 años acude a Urgencias por presentar en el último mes, cuadro de astenia, anorexia (sin pérdida ponderal), náuseas con vómitos ocasionales, junto a epigastralgia de intensidad moderada. El paciente lo atribuye a raíz de una situación de duelo 2 meses antes, encontrándose deprimido, abandonado en sus tareas y realizaba una dieta basada principalmente en patatas fritas.

Como antecedentes personales presenta obesidad desde los 11 años, alteraciones nutricionales con una dieta escasa en proteínas y cereales, sin ser exclusiva de vegetales y crisis comicial auto-limitada a los 15 años. No refiere consumo de tóxicos, ni fármacos, a excepción de nitrofurantoína 2 meses antes del ingreso como tratamiento de una infección urinaria.

En la exploración física destaca taquicardia a 110 lpm, palidez e ictericia de piel y mucosas con dolor a la palpación en epigastrio, sin defensa, masas u organomegalias junto a edemas con fovea en ambos miembros inferiores.

La analítica de sangre muestra pancitopenia, leucopenia de 1.300/ml, anemia macrocítica (hemoglobina 4.4 g/dl, hematocrito 10.2%, VCM 108 fl) y trombopenia de 80.000/ μ l. Una actividad de protrombina disminuida de 63%. En la bioquímica sanguínea se aprecia hiperbilirrubina total 7.55 mg/dl a expensas de bilirrubina indirecta de 6,13 mg/dl, con transaminasas normales. En orina presencia de urobilinógeno.

Ante severa anemia macrocítica e hiperbilirrubinemia indirecta se solicita perfil hemolítico que muestra lactato deshidrogenasa (LDH) 1283 U/L (0-247 U/L) y haptoglobina < 5 mg/dl (30-200 mg/dl). Se realiza Coombs directo siendo negativo. Una fracción de reticulocitos inmaduros de 0. Un patrón férrico con ferritina 601 ng/ml (12-300 ng/ml), sideremia 20 μ g/dl (60-180 μ g/dl), transferrina 16.71 mg/dl (200-360 mg/dl), receptor soluble de transferrina 2.47 mg/l (0.76-1.76 mg/l). En la extensión de sangre periférica se observa una serie roja con marcada anisopoiquilocitosis, frecuentes dacriocitos, ocasionales esquistocitos y aislados microesferocitos, 2 eritroblastos en 100 células nucleadas con marcada diseritropoyesis; serie blanca con neutrófilos de hábito macrocitario e hipersegmentación marcada (hasta 8 segmentos) y refuerzo de la granulación citoplasmática; trombocitopenia con anisotrombia y presencia de algunos elementos de talla grande, sin observarse hallazgos morfológicos sugestivos de hemopatía aguda. Los niveles séricos de vitamina B₁₂ se encontraron descendidos 59 pg/ml (180-914 pg/ml), siendo los de ácido fólico normales. La ecografía abdominal mostró esteatosis hepática y una vesícula biliar con barro biliar y microlitiasis en su interior.

Durante su ingreso se realizan los siguientes parámetros analíticos siendo normales: albúmina, triglicéridos y colesterol séricos, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, estudio de glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa y VSG. Fueron negativos los anticuerpos anti-células parietales, anti-factor intrínseco, anti-transglutaminasa, anti-musculo liso, anti-nucleares, anti-nDNA y anti-mitocondriales. La gastroscopia mostró ulcera

duodenal Forrest III y las biopsias de cuerpo gástrico no revelaron criterios de gastritis autoinmune (ausencia de atrofia o metaplasia intestinal).

Diagnóstico: Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a malnutrición.

Evolución: Se instauró tratamiento con vitamina B₁₂ intramuscular diaria así como soporte transfusional. Además fue suplementado con hierro oral. Presentó retención urinaria precisando sondaje vesical, así como infección urinaria por *S. agalactiae*, tratado con levofloxacino. El hemograma se normalizó a los meses 5 meses del alta.

DISCUSIÓN

Para el abordaje de un paciente con pancitopenia existen diferentes aproximaciones, dados los múltiples factores que pueden intervenir en su génesis. Se planteó el diagnóstico etiológico inicial en función de la presencia de pancitopenia con severa anemia macrocítica e ictericia.

La existencia de pancitopenia nos hace plantear si su origen es central o periférico. En el caso descrito, la ausencia de reticulocitosis orienta a un origen central, donde la hematopoyesis puede fallar por destrucción de los progenitores (aplasia, infección), producción disminuida o ineficaz (mielodisplasia, anemia megaloblástica) o desplazamiento de la celularidad (fibrosis, metástasis). Por lo que se podrían descartar pancitopenias de origen periférico¹.

Atendiendo a las anemias macrocíticas (caracterizadas por un VCM > 100 fL) (Tabla 1) se pueden subagrupar en regenerativas (con reticulocitos aumentados) principalmente por anemia hemolítica y hemorragia aguda; y arregenerativas (con reticulocitos disminuidos) que comprenden: las anemias megaloblásticas producidas por déficit adquirido de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico (que suponen más de un 95% a las anemias macrocíticas), por fármacos o por síndromes mielodisplásicos principalmente; y las no megaloblásticas debidas a hipotiroidismo, hepatopatía y aplasia medular entre otros².

Una vez descartada la presencia de tóxicos (alcohol y fármacos como hidroxiurea, metotrexato o trimetoprim), el primer paso del es-

Tabla 1. Algoritmo etiológico de anemias macrocíticas².

CAUSA HEMATOLÓGICA		
Reticulocitos aumentados	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Hemorragia 	
Reticulocitos disminuidos	MO megaloblástica (hiperplasia eritroide)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia diseritropoyética congénita • S. mielodisplásico • S. de Down
	MO no megaloblástica (hipoplasia eritroide)	<ul style="list-style-type: none"> • S. de fallo medular congénito: <ul style="list-style-type: none"> - Aplasia Eritroide: S. de Blackfan Diamond - Anemia de Fanconi - Otros: S. de Shwachman-Diamond. Disqueratosis Congénita. • S. de fallo medular adquirido: <ul style="list-style-type: none"> - Aplasia eritroide - Aplasia medular infiltrativa: leucemia aguda, linfoma, S. hemofagocítico, mielofibrosis, metástasis.
CAUSA NO HEMATOLÓGICA		
Reticulocitos aumentados	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia • Hiperesplenismo • Hipoxia: EPOC, cardiopatía congénitas 	
Reticulocitos disminuidos	MO megaloblástica	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de ácido fólico y/o B₁₂ • Drogas • Aciduria orótica
	MO no megaloblástica	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Hepatopatía • Alcohol

S: síndrome. MO: médula ósea. Drogas: estavudina, lamivudina, zidovudina, azatioprina, 6 mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexate, 5 fluorouracilo, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, pentamidina y fenitoína.

tudio será solicitar un IR y revisión del frotis de sangre periférica.

En caso de un aumento de IR deberíamos orientar el estudio hacia la búsqueda de datos de hemólisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta y consumo de haptoglobina) o sangrado. En caso de descenso del IR se solicitarán hormonas tiroideas y niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂ para descartar estados carenciales.

La extensión de sangre periférica puede orientar al diagnóstico etiológico: macrocitosis uniforme (alcoholismo), dianocitos (hepatopatía crónica), macroovalocitos e hipersegmentación de neutrófilos (anemia megaloblástica), policromasia y esquistocitos o esferocitos (anemia he-

molítica) o signos displásicos no relacionados con fármacos (enfermedades hematológicas).

Si estos estudios no están alterados y/o se sospecha un problema primario hay que realizar preferiblemente un aspirado y biopsia de médula ósea³.

En el diagnóstico diferencial de los cuadros de ictericia, la clave que nos va a orientar en primer término son los hallazgos analíticos. A grandes rasgos, si predomina la citolisis con pruebas de imagen normales, sospechar lesión hepatocitaria de origen vírico, tóxico, autoinmune o isquémico. Si predomina la coléstitis, es prioritario conocer el estado (la dilatación o no) de la vía biliar intra o extrahepática. Pero si se observa

hiperbilirrubinemia aislada, como la apreciada en el caso, debemos pensar en trastornos hemolíticos o hiperbilirrubinemia hereditaria⁴.

El paciente presentaba pancitopenia con severa anemia macrocítica y datos de hemólisis extravascular (elevación de LDH, hiperbilirrubinemia indirecta y haptoglobina descendida), en ausencia de reticulocitosis, como corresponde a una anemia arregenerativa, por lo que hizo sospechar de anemia megaloblástica, apreciando déficit grave de vitamina B₁₂ justificando los hallazgos clínico-analíticos anteriormente descritos. No se observaron hallazgos morfológicos en sangre periférica sugestivos de hemopatía subyacente.

Se procedió al tratamiento de la causa de base (déficit de ingesta) no siendo necesaria biopsia de médula ósea. Además presentaba un patrón de ferropenia subyacente por lo que también fue suplementado.

La anemia megaloblástica es una anemia arregenerativa producida por una alteración en la maduración de los precursores hematopoyéticos debido a la síntesis defectuosa de ADN, dando lugar a células de mayor tamaño muy superior al normal (megaloblastos) y a una mielopoyesis ineficaz con hemólisis intramedular. La etiología es muy diversa, pero aproximadamente el 95% de los casos se deben a déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico.

La principal fuente dietética de la vitamina B₁₂ (cobalamina) se encuentra en alimentos de origen animal (huevos, carne, leche). Los cereales los suplementan con esta vitamina. Una dieta típica occidental administra 3-30 µg de vitamina B₁₂ diariamente y se estima que sus requerimientos diarios se sitúan en torno a 2,4 µg/día. Gracias a los depósitos hepáticos de cobalamina en sujetos sanos, supone que sean necesarios entre 3 y 6 años para que el déficit de ingesta o malabsortivo empiece a apreciarse⁵.

La vitamina B₁₂ interviene como coenzima en la conversión del ácido metilmalónico (AMM) en succinil coenzima A, por tanto el déficit de esta provoca un aumento del AMM produciendo alteraciones en la síntesis del ADN y afectando especialmente a los tejidos que se dividen intensamente como la médula hematopoyética y el tracto digestivo. La vitamina B₁₂ también interviene en la conversión de homocisteína (Hy) en

metionina, que es clave en la función del sistema nervioso⁶.

Dentro de las manifestaciones clínicas de su deficiencia encontramos principalmente: hematológicas (anemia megaloblástica, pancitopenia), neurológicas (neuropatía sensitiva con parestesias distales ó afectación cordonal posterior con parestesias y pérdida de la sensibilidad vibratoria precoz, ataxia sensorial con Romberg positivo, debilidad de los miembros con espasticidad y signo de Babinsky positivo), desordenes neuropsiquiátricos (irritabilidad, demencia, alteración de la memoria, depresión, psicosis), epiteliales-mucosas (glositis, úlceras orales), cardiovasculares (trombosis de localización inusual por hiperhomocisteinemia)⁷. Las manifestaciones neurológicas sólo se presentan en la deficiencia de vitamina B₁₂, no en el déficit de ácido fólico.

Aunque la anemia macrocítica es la manifestación más llamativa, todas las líneas celulares se ven comprometidas, pudiéndose encontrar también leucopenia y trombopenia, generalmente moderadas. Además es característica la hipersegmentación de neutrófilos. Debido a la diseritropoyesis, existen datos de hemólisis (hiperbilirrubinemia indirecta, LDH elevada y consumo de haptoglobina), pero con recuento reticulocitario disminuído, a diferencia de las anemias hemolíticas donde están aumentado. El examen de la médula ósea no es necesario si el caso es típico.

A las alteraciones morfológicas en sangre periférica es obligado tipificar cuál es el déficit vitamínico subyacente, determinando los valores de vitamina B₁₂ (y ácido fólico). Pero los niveles de vitamina B₁₂ por debajo de límite de referencia de laboratorio no reflejan la realidad metabólica y existe un 50% de falsos positivos y negativos, por lo que recomiendan medir los niveles séricos de Hy y de AMM⁸, que se encontrarán ambos elevados en el déficit de vitamina B₁₂, y sólo incrementados los primeros en la carencia de folatos⁷. Por tanto, niveles elevados de Hy o AMM asociados a una cobalamina baja o limítrofe (menor de 200 pmol/L) en ausencia de déficit de folato, vitamina B₆ o insuficiencia renal es altamente sugestivo de un déficit de cobalamina⁶.

Una vez que se confirma el diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ se debe investigar la etiología. A grandes rasgos, las causas se pueden dividir en tres: deficiencias nutricionales, síndromes de

malabsorción (anemia perniciosa, principal causa de déficit severo de vitamina B₁₂, gastritis por *Helicobacter pilory*, gastrectomía, enfermedades intestinales del ileon terminal tipo celiacía, enfermedad de Crohn, resección ileal, sobrecrecimiento bacteriano, VIH, infestación por *Diphyllobothrium latum*, insuficiencia pancreática entre otros) o por fármacos (metformina, isoniazida, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂, óxido nitroso principalmente)⁷.

Pero el déficit alimentario, como el caso presente, es raro que ocurra. Puede verse en veganos (vegetarianos estrictos sin huevos y/o lácteos), en lactantes alimentados con leche materna de madres vegetarianas o con déficit de vitamina B₁₂. Debe pensarse en ella, no solo en este grupo de pacientes sino también en alcohólicos malnutridos, ancianos de residencias o pacientes psiquiátricos⁶.

Las dos principales vías de administración de la vitamina B₁₂ (en forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina) son la intramuscular (la más empleada) y la oral⁷.

En malabsorción severa (como anemia perniciosa o malabsorción) la pauta intramuscular de cianocobalamina es de 1000 µgr al día durante la primera semana, seguido de una vez semanal durante 4-8 semanas y posteriormente una vez al mes de por vida; ó la vía oral de 1000-2000 µgr al día, de por vida⁷. En la anemia perniciosa algunos autores no recomiendan la vía oral al inicio del tratamiento⁸.

En cuadros de malabsorción leve (como gastritis atrófica leve, uso de metformina o antiácidos), la pauta intramuscular de cianocobalamina es similar a la anterior, pero la vía oral es de 500-1000 µgr al día.

En el déficit dietético se pueden administrar suplementos orales que contengan más de 2 µgr de vitamina B₁₂ o dieta fortificada con vitamina B₁₂⁷.

En anemias graves se recomienda la administración parenteral, con monitorización de la kaliemia por riesgo de hipopotasemia grave, teniendo que suplementarse⁸.

La vía oral es menos utilizada pero para la práctica clínica presenta incuestionables ventajas (mayor comodidad para el paciente, evitar la vía intramuscular en pacientes anticoagulados, ahorro económico para los sistemas sanitarios). Pero el hecho de que en nuestro país no exista ningún preparado oral comercializado y/o financiado por el Sistema Nacional de Salud que contenga de forma exclusiva vitamina B₁₂ (con el teórico riesgo de sobredosificación de otras vitaminas) unido a la mayor experiencia de uso de la vía intramuscular hace que se utilice más dicha vía.

Existen preparaciones de vitamina B₁₂ en forma de spray oral o nasal, comprimidos sublinguales y parches transdérmicos, pero no se encuentran comercializadas en nuestro país⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans J. Hematología clínica. Elsevier 4ª edición (2001). 341-354.
2. Nucifora EM, Basack N. Macroцитosis: causas, diagnóstico diferencial y tratamiento en pediatría y en el adulto. Hematología. 2015; 19:222-238.
3. Montes Gaisán C, Batlle A, Núñez J, Insunza A. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. Medicine. 2012;11(20):1187-92.
4. Barbagelata López C, Otero Palleiro MM, De la Cámara Gómez M. Ictericia. En: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/ictericia/>
5. De Paz R, Canales MA, Hernández-Navarro F. Anemia megaloblástica. Med Clin (Barc). 2006; 127(5):185-8.
6. Bilbao Garay J. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 67-75.
7. Stable SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013; 368:2041-42.
8. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166 (4): 496-513.
9. Gallego Muñoz C, Manzano Martín MV. Anemia perniciosa en paciente joven: ¿Cuál es la mejor vía de administración de la vitamina B12?. Farm Hosp.2016;40 (2):137-138.