

Aplasia medular carencial por anemia perniciosa hereditaria

Medullary deficiency aplasia due to hereditary pernicious anemia.

Lina Patricia Vargas Nieto,¹ Juan P Estrada Maya,² Manuela Vargas Osorno,³ Germán J Medina Rincón³

Resumen

ANTECEDENTES: La vitamina B₁₂ y sus formas activas (cianocobalamina e hidroxicobalamina) son micronutrientes esenciales para la división y metabolismo celular y se obtiene de la digestión de proteínas animales. La deficiencia de vitamina B₁₂ genera un daño sistémico, generalmente manifestado en alteraciones hematológicas y neurológicas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 47 años, con antecedentes familiares de primer grado de anemia perniciosa y otras enfermedades autoinmunitarias, que inició con aplasia medular por deficiencia de vitamina B₁₂. Los estudios etiológicos documentaron anemia perniciosa por biopsia y anticuerpos contra células parietales, con adecuada respuesta a la suplencia.

CONCLUSIONES: Se sugiere practicar estudios genéticos de mutaciones puntuales en los genes AMN, CUBN, GIF y holocortina (vías metabólicas de vitamina B₁₂) y haplotipos HLA-DRB1*03 y DRB1*04 del complejo mayor de histocompatibilidad en pacientes en edades tempranas en los que se sospeche anemia perniciosa hereditaria.

PALABRAS CLAVE: Deficiencia de vitamina B₁₂; anemia perniciosa; factor intrínseco; gastritis atrófica.

Abstract

BACKGROUND: Vitamin B₁₂ and both of its active forms, cyanocobalamin and hydroxycobalamin are essential micronutrients for cellular metabolism and division. Vitamin B₁₂ is mostly obtained from animal-derived proteins, and its deficiency generates a systemic compromise with mainly neurologic and hematologic signs and symptoms.

CLINICAL CASE: A 47-year-old male patient with positive family history for pernicious anemia and several other autoimmune affections presented to the Emergency department with medullary aplasia due to vitamin B₁₂ deficiency. Diagnostic studies showed low levels of vitamin B₁₂, a conclusive biopsy and positive anti-parietal cell antibodies confirmed pernicious anemia. Patient's symptoms were relieved with vitamin B₁₂ supplementation.

CONCLUSIONS: A genetic panel testing for AMN, CUBN, GIF, and holocortine mutations—all related to the vitamin B₁₂ metabolic pathway—as well as for the HLA-DRB1*03 and DRB1*04 haplotypes is suggested in young patients presenting with pernicious anemia and positive family history.

KEYWORDS: Vitamin B₁₂ deficiency; Pernicious anemia; Intrinsic factor; Atrophic gastritis.

¹ Internista, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia. Profesora vinculada.

² Residente de Medicina Interna.

³ Médico general. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Recibido: 19 de enero 2023

Aceptado: 17 de julio 2023

Correspondencia

Manuela Vargas Osorno
manuelavargas.med@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Vargas-Nieto LP, Estrada-Maya JP, Vargas-Osorno M, Medina-Rincón GJ. Aplasia medular carencial por anemia perniciosa hereditaria. Med Int Méx 2024; 40 (6): 388-394.

ANTECEDENTES

La vitamina B₁₂ o cianocobalamina es un micronutriente que sirve como cofactor de la síntesis de ácidos nucleicos y metabolismo celular.¹ Esta vitamina no se sintetiza en el organismo y se adquiere a partir de la adecuada digestión de proteínas animales a lo largo del tubo digestivo.^{1,2}

Existen muchas causas de que las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ sean deficientes. Entre las principales están las autoinmunitarias, deficiencias nutricionales, medicamentosas y las asociadas con estados posquirúrgicos.^{3,4}

Independiente de la causa, la deficiencia de vitamina B₁₂ afecta los procesos celulares descritos en todo el organismo, son más evidentes como manifestaciones hematológicas y en el sistema nervioso central, periférico o ambos.⁴ Su reposición exógena curará la mayor parte de los síntomas asociados con la deficiencia;⁵ sin embargo, el daño neurológico es irreparable a pesar de la normalización de las concentraciones del micronutriente en el organismo.⁶

Se comunica un caso típico de deficiencia de vitamina B₁₂ en el que el abordaje encaminado a establecer una causa específica culminó en la sospecha de un origen hereditario como primera posibilidad diagnóstica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 47 años, bailarín de profesión, natural de Bello, Antioquia, procedente de Bogotá, con hipotiroidismo primario en suplencia como único antecedente patológico. El paciente consultó un año antes por padecer astenia y adinamia, tos seca, odinofagia, alzas térmicas cuantificadas hasta de 38.2 °C y deterioro de la clase funcional NYHA I a III/IV. Refirió pérdida no intencionada de peso, cuantificada en 6 kg en los 3 meses previos a su ingreso.

Asimismo, refirió hiporexia, dispepsia y episodios ocasionales de rectorragia, no activos en el momento de la consulta.

Al examen físico de ingreso se encontró un paciente con estabilidad hemodinámica, afebril y con palidez mucocutánea generalizada, abdomen doloroso, sin signos de irritación peritoneal. Los estudios paraclínicos de ingreso documentaron una anemia macrocítica severa no regenerativa con hemoglobina de 4.73 mg/dL, leucopenia con neutropenia severa con un recuento absoluto de neutrófilos de 470 cél/dL, trombocitopenia moderada con un extendido de sangre periférica sin células inmaduras.

Tenía hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta, con perfil incompleto de hemólisis debido a elevación de LDH, ausencia de esquistocitos y Coombs indirecto negativo. Las demás pruebas de función hepática, renal o hidroelectrolíticas no arrojaron datos relevantes (**Cuadro 1**). Las imágenes diagnósticas descartaron daño estructural de vísceras huecas y sólidas. **Figura 1**

Al ingreso los diagnósticos probables eran neutropenia febril, pancitopenia de nuevo diagnóstico y sangrado digestivo bajo con requerimiento de soporte transfusional de 2 unidades de glóbulos rojos empaquetados según el protocolo institucional. El paciente recibió tratamiento antibiótico con ampicilina-sulbactam 3 g cada 6 horas vía IV hasta el alivio de la inmunosupresión profunda, sin documentar picos febriles durante la estancia hospitalaria ni aislamientos microbiológicos.

Debido al estado de inmunosupresión del paciente no fue posible practicar estudios endoscópicos institucionales en virtud del riesgo de translocación bacteriana.

La revisión de la historia clínica con reporte reciente de estudios endoscópicos extrainstitucionales permitió orientar las sospechas diagnósticas:

Cuadro 1. Estudios paraclínicos del paciente al ingreso, alta y control poshospitalización

Prueba	Ingreso	Alta	Seguimiento
Cuadro hemático	Leu: 2.5, Neu: 470, Hb: 4.73, VCM: 113, HCM: 41, plaquetas: 420,000	Leu: 2.86, Neu: 700, Hb: 9.86, VCM: 104, HCM: 36, plaquetas: 400,000	Leu: 4.73, Neu: 2.10, Hb: 12.6, VCM: 106, HCM: 34, plaquetas: 331,000
Reticulocitos	2.50	-	-
Extendido de sangre periférica	Morfología glóbulos rojos: anisocitosis moderada, con macrocitos y microcitos. Policromatofilia moderada, poiquilocitosis con eliptocitos dacriocitos, punteado basofílico y 9 glóbulos rojos en 100 células observadas	-	Se observan ocasionales linfocitos reactivos. Eritrocitos macrocíticos normocrómicos, anisocitosis presente. Plaquetas: se observan ocasionales macroplaquetas.
Vitamina B ₁₂	< 83	-	-
Ácido fólico	12.9	-	-
LDH	2188	2214	342
Hierro total	78.00	-	-
Ferritina	531.6	-	-
Anticuerpos contra células parietales	Positivos	-	-
Coombs directo cualitativo	Negativo	-	-
Bilirrubinas	Total: 1.9 Directa: 0.8 Indirecta: 1.1	Total: 1.2 Directa: 0.5 Indirecta: 0.7	Total: 0.84 Directa: 0.39 Indirecta: 0.45

colonoscopia con hemorroides internas grado II no complicadas y pólipos PARIS 0-IS sigmoides y hepáticos no resecados, así como endoscopia de vías digestivas altas con gastropatía corporoantral hiperémica con áreas sugerentes de atrofia e infección por *H. pylori* ++/+++.

Los estudios de extensión comprobaron sustrato carencial con concentraciones séricas de vitamina B₁₂ < 83 mg/dL, deficiencia funcional de hierro con ácido fólico normal (**Cuadro 1**). El paciente refirió adecuado consumo de proteína animal y carnes rojas. Los estudios de panel de enfermedad autoinmunitaria sistémica fueron negativos, pero con positividad de los anticuerpos órgano-específicos contra células parietales.

Se consideró deficiencia de vitamina B₁₂ y se inició administración complementaria de cianocobalamina a dosis de 1000 mg al día vía IV durante una semana. Además, se administró hierro carboximaltosa con una dosis total de 1500 mg vía IV en 2 dosis.

Al desaparecer las citopenias el paciente fue dado de alta con indicación de continuar la suplencia con cianocobalamina a dosis de una ampolla intramuscular semanal durante un mes y luego una ampolla mensual de por vida. Se indicaron seguimientos ambulatorios por los servicios de Medicina Interna y Hematología.

En las citas de control ambulatorio el paciente evolucionó hacia la mejoría, con alivio de los

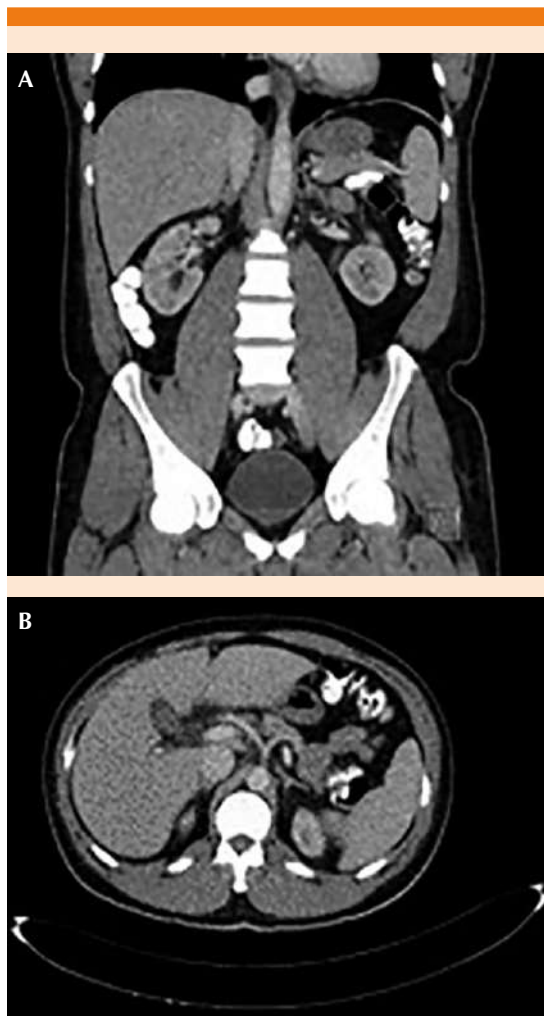


Figura 1. Tomografía contrastada de alta resolución de abdomen en rangos de normalidad en corte coronal (A) y corte axial a nivel de L1 (B).

síntomas constitucionales y reconstitución de las líneas celulares. **Cuadro 1**

DISCUSIÓN

El caso comunicado es típico de deficiencia de vitamina B₁₂ en un adulto joven con único antecedente personal de hipotiroidismo primario en suplencia, que provenía de una región urbana

de Bogotá, Colombia. Langman y colaboradores encontraron una prevalencia del 6% de deficiencia de vitamina B₁₂ en personas menores de 60 años en comparación con el 20% en personas mayores de 60 años.⁴ Hunt y su grupo describieron en 2014 una prevalencia de deficiencia de vitamina B₁₂ en la región de Latinoamérica cercana al 40%,⁵ hallazgo que duplica los datos obtenidos en el resto del mundo.⁶

En Colombia el mejor estimado se obtiene de los registros de la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) de 2010 con una prevalencia del 13.2% en sujetos de 13 a 49 años.⁷ Lo anterior demuestra que se trata de un caso no infrecuente de enfermedad en adultos jóvenes.

La manifestación clínica de la enfermedad fue como anemia megaloblástica. La anemia megaloblástica se caracteriza por poiquilocitosis (diferente tamaño), macrocitosis (volumen elevado > 110 fL), neutrófilos hipersegmentados (más de 5 lóbulos) y macroplaquetas,⁸ como los evidenciados en el paciente. El daño celular ocurre como consecuencia de la alteración en la vía metabólica de la enzima metilmalonil CoA mutasa mitocondrial y metionina sintasa citoplasmática.⁶

Sin embargo, el daño hematológico no es el único signo de afectación sistémica de la deficiencia de vitamina B₁₂. Otras manifestaciones frecuentes son: daño del sistema nervioso periférico como parestias y parestesias, afectación del sistema nervioso central como alteraciones cognitivas y funciones ejecutivas, afectación gastrointestinal como dispepsia y regurgitación y daño mucocutáneo como aftas bucales.⁵

Los anteriores son síntomas frecuentes que deben buscarse activamente en el servicio de Urgencias en cualquier paciente con anemia megaloblástica como hallazgo paraclínico. En especial, la afectación nerviosa suele ser una de las primeras manifestaciones de la enfer-

medad.⁹ Hudson y su grupo describen que los síntomas neurológicos preceden hasta 10 años a la aparición de complicaciones hematológicas.³ La manifestación neurológica más frecuente es conocida como degeneración combinada subaguda y es una mielopatía por afectación de los cordones posteriores, la vía corticoespinal y en ocasiones neuropatía.⁹

También se han descrito casos de neuropatía óptica, parestesias, demencia y cambios neuropsicológicos.¹⁰ El paciente del caso no tenía síntomas de síndromes medulares descritos, pero hubiese sido importante documentar objetivamente otras manifestaciones neurológicas.

La manifestación clínica descrita permitió realizar una propuesta diagnóstica amplia que incluyó varios diagnósticos diferenciales clásicos, como infecciones, enfermedades autoinmunitarias, neoplasias e intoxicaciones. El cuadro clínico, sumado al hallazgo de la disminución de las concentraciones séricas de cobalamina respecto a los estándares aceptados (< 100 pg/mL), permitió prescindir de la medición de otros productos intermediarios, como homocisteína o ácido metilmalónico. A diferencia de otras causas de anemia megaloblástica, la deficiencia de vitamina B₁₂ muestra concentraciones elevadas de homocisteína y ácido metilmalónico.¹¹

Respecto al tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂, fue posible corroborar en tiempo real la mejoría orgánica al suplir el micronutriente. Stabler y su grupo plantean metas de seguimiento paraclínico a la respuesta de la suplencia de cianocobalamina a partir del conteo de reticulocitos, neutrófilos y hemoglobina con puntos de corte establecidos a un mes.⁶ El paciente alcanzó las concentraciones anteriores desde la primera semana.

El estudio etiológico confirmó el diagnóstico de anemia perniciosa (también conocida como en-

fermedad de Biermer o anemia addisoniana). La anemia perniciosa es el prototipo de enfermedad autoinmunitaria órgano-específica, caracterizada por atrofia autoinmunitaria de las células parietales de la mucosa gástrica.¹² Se manifiesta a partir de la edad de 30 años y es más frecuente después de los 60 años.¹² Su diagnóstico se establece al encontrarse anemia macrocítica por deficiencia de vitamina B₁₂, gastritis atrófica crónica y déficit de factor intrínseco.¹³ El déficit de factor intrínseco se confirma con la prueba de Schilling con isótopos radiomarcados o la utilización de anticuerpos antifactor intrínseco (sensibilidad del 60%) o células parietales (sensibilidad del 60%),¹⁴ como en el paciente del caso. La hipergastrinemia y el pepsinógeno disminuido pueden sugerir gastritis crónica atrófica, pero esto requiere confirmación con biopsia y medición de anticuerpos.^{15,16}

La clasificación histopatológica de las gastritis atróficas utiliza como criterio la zona del daño gástrico en Sydney A o B.^{12,13,15} El daño de predominio corporal se clasifica como Sydney A que, asociado con la existencia de anticuerpos contra el factor intrínseco, células parietales o ambos, establece el diagnóstico de anemia perniciosa.

Al paciente se le documentó *H. pylori* en las biopsias, por lo que recibió tratamiento antimicrobiano. A la fecha, la evidencia es inconclusa respecto a la asociación de *H. pylori* con anemia perniciosa.^{17,18,19}

Llama la atención los antecedentes familiares de anemia perniciosa y otras enfermedades autoinmunitarias, como se aprecia en el familiograma (**Figura 2**). Diferentes estudios genómicos han identificado alrededor de 11 mutaciones asociadas con las deficiencias en el metabolismo de la vitamina B₁₂.²⁰ Las mutaciones específicas en los genes AMN,^{21,22} CUBN, GIF²³ y el gen de la holocortina^{24,25,26} se han asociado con concentraciones bajas de vitamina B₁₂. Estas enfermedades genéticas tienen un patrón de

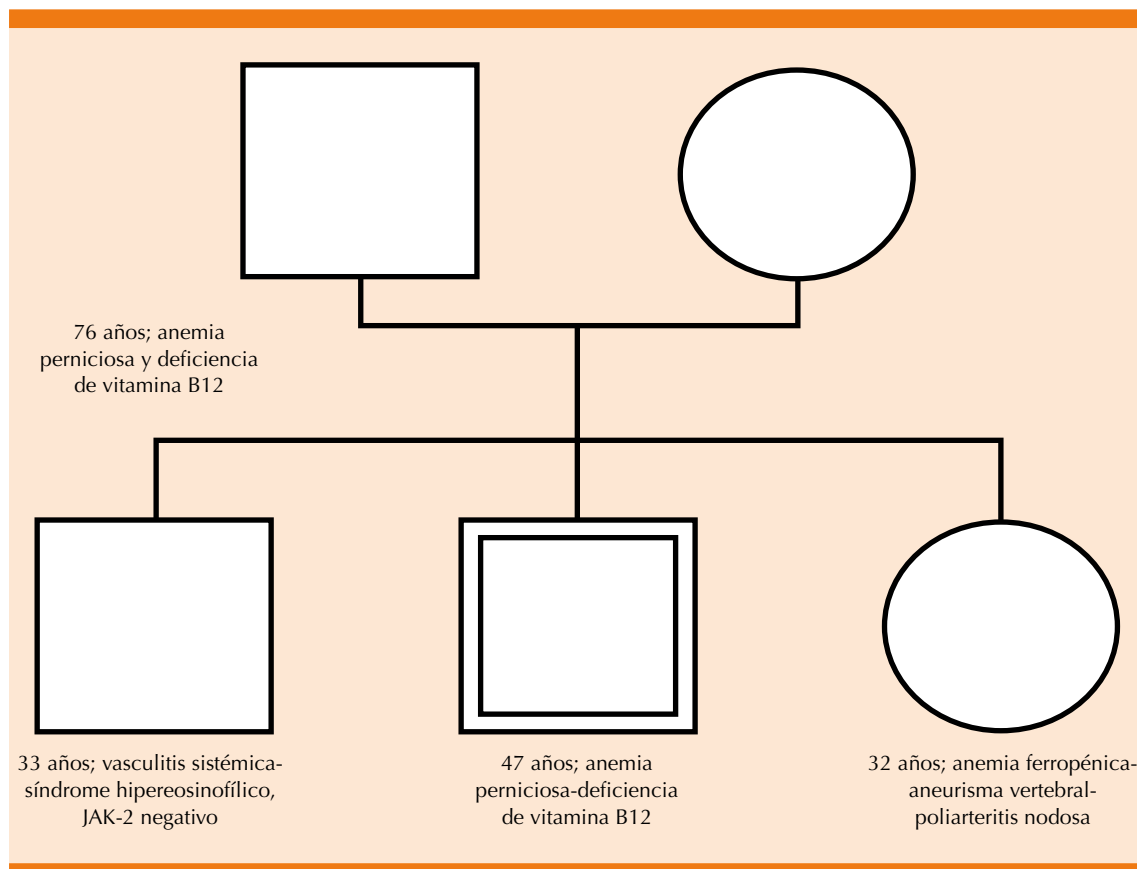


Figura 2. Familiograma del caso índice que evidencia carga hereditaria de enfermedades autoinmunitarias a edades tempranas.

herencia autosómico recesivo, no asociado con el cromosoma X; suelen manifestarse al inicio de la vida o en la primera infancia como falla en el medro y alteraciones neurológicas.¹⁹ Ese no fue el caso del paciente.

Otros estudios han propuesto la asociación genética de haplotipos HLA-DRB1*03 y DRB1*04 con enfermedades de autoinmunidad endocrina, como la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, diabetes mellitus tipo 1, EEI y vitíligo.^{5,6,10,12,15} El paciente del caso tenía el antecedente de hipotiroidismo primario y, aunque no se solicitaron anticuerpos diagnósticos, se tamizó para otras enfermedades órgano-específicas, sin

encontrarse hallazgos positivos. Lo anterior sugiere una posible etiopatogenia hereditaria, pero aún no muy bien caracterizada con la evidencia disponible.

CONCLUSIONES

Se comunicó un caso típico de daño multisistémico por deficiencia de vitamina B₁₂ que inició como una aplasia medular. El diagnóstico etiológico final fue anemia perniciosa. En un adulto joven con un claro antecedente familiar de anemia perniciosa y otras enfermedades autoinmunitarias se considera que la etiopatogenia obedece a un componente hereditario a estudio.

A la fecha, no hay una recomendación formal de alguna sociedad científica para practicar estudios genéticos a pacientes con anemia perniciosa.¹¹ A medida que haya mayor sensibilización del cuerpo médico respecto a la asociación con los genes descritos y en tanto aumente el rigor del abordaje etiológico de la deficiencia de vitamina B₁₂ a edades tempranas, podrá recopilarse más información para resolver las dudas existentes.

REFERENCIAS

1. Bender DA. Micronutrients: Vitamins & minerals. In: Harper's Illustrated Biochemistry, 31 ed. McGraw-Hill, 2018.
2. Hoffbrand A. Megaloblastic anemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill, 2018.
3. Hudson B. Vitamin B-12 deficiency. BMC 2010; 340: 1245-1246. doi: 10.1136/bmj.c2305
4. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. Am Fam Phys 2017; 96 (6): 384-389.
5. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ 2014; 394; g5226. doi: 10.1136/bmj.g5226
6. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-160. DOI: 10.1056/NEJMcp1113996
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Estrategia Nacional para la Prevención y Control de las Deficiencias de Micronutrientes en Colombia 2014-2021. Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia, 2015.
8. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res 2006; 4 (3): 236-241. doi: 10.3121/cmr.4.3.236
9. Kumbar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. Handb Clin Neurol 2014; 120: 915-926. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7
10. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, et al. Vitamin B12 deficiency. Nat Rev Dis Primers 2017; 3 (1): 1-20. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
11. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166 (4): 496-513. doi: 10.1111/bjh.12959
12. Ammouri W, Adnaoui M. Pernicious anaemia: Mechanisms, diagnosis, and management. Hematology 2020; 1 (1): 71-80. DOI/10.33590/emjhematolus/19-00187
13. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. Immunologic Res 2017; 65 (1): 326-330. doi: 10.1007/s12026-016-8841-7
14. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. Autoimmunity Rev 2019; 18 (3): 215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011
15. Villanacci V, Casella G, Lanzarotto F, Di Bella C. Autoimmune gastritis: relationships with anemia and Helicobacter pylori status. Scand J Gastroenterol 2017; 52 (6-7): 674-7. doi: 10.1080/00365521.2017.1288758
16. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies—diagnostic significance. Adv Med Sci 2016; 61 (2): 175-9. https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.12.004
17. Desai HG, Gupte PA. Helicobacter pylori link to pernicious anaemia. J Assoc Physicians India 2007; 55: 857.
18. Djurkov VG, Grudeva-Popova JG, Houbavenska IN. A study of Helicobacter pylori infection in patients with pernicious anemia. Folia Medica (Plovdiv) 2000; 42 (2): 23-7.
19. Satoh K, Kihira K, Kimura K, Sugano K. Changes in the severity of atrophic gastritis after Helicobacter pylori eradication. Nihon Rinsho 1999; 57: 185-90.
20. Elshinawy M, Gao HH, Al-Nabhani DM. Clinical and molecular characteristics of Imerslund-Gräsbeck syndrome: First report of a novel Frameshift variant in Exon 11 of AMN gene. Int J Lab Hematol 2021; 43 (5): 1009-15. doi: 10.1111/ijlh.13473
21. Scheibel E, Heilmann C, Hjelt K, Nielsen SI. Imerslund-Gräsbeck's syndrome. Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria. Ugeskrift for Laeger 1981; 143 (43): 2818-9. DOI:10.1186/1750-1172-1-17
22. Alpers DH, Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: The gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. Biochimie 2013; 95 (5): 989-94. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.12.006
23. Tanner SM, Li Z, Perko JD, Öner C, et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102 (11): 4130-3. doi: 10.1073/pnas.0500517102
24. Carmel R, Parker J, Kelman Z. Genomic mutations associated with mild and severe deficiencies of transcobalamin I (haptocorrin) that cause mildly and severely low serum cobalamin levels. Br J Haematol 2009; 147 (3): 386-91. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07855.x
25. Carmel R. Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and low serum cobalamin concentrations. Clin Chem 2003; 49 (8): 1367-74. doi: 10.1373/49.8.1367
26. Surendran S, Adaikalakoteswari A, Saravanan P, Shatwaan IA, et al. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. Genes Nutr 2018; 13 (1): 1-35. doi: 10.1186/s12263-018-0591-9