

Mujer de 42 años con pancitopenia



A 42 year-old woman with pancytopenia

Se trata de una mujer paraguaya de 42 años, residente en España desde hacía 10. Como antecedentes personales destacan HTA tratada con enalapril, hipotiroidismo subclínico y diabetes gestacional; está apendicectomizada y colecistectomizada. Niega relaciones sexuales de riesgo, consumo de tóxicos y viajes al extranjero. Su médico de Atención Primaria le realiza una analítica que revela una pancitopenia y la deriva al Servicio de Urgencias. Refiere astenia de un año y disnea progresiva desde hacía 6 meses, acudiendo en varias ocasiones al Servicio de Urgencias. De manera intermitente presentó aftas orales, permanentes desde hacía 4 meses, muy dolorosas, que condicionaron una disminución de la ingesta y una pérdida ponderal de 10 kg. En la última semana se sumaba debilidad en los miembros inferiores y parestesias. Negaba prurito, sudoración nocturna, fiebre o sangrados. En la exploración física solo destacaba taquicardia, palidez cutánea, aftas en mucosa yugal y una pequeña adenopatía submaxilar izquierda. La analítica mostraba una pancitopenia (leucocitos 3.460/ μ L, hemoglobina 6,3 g/dL, VCM 116,7 fL, reticulocitos 30.140/ μ L (1,97%), plaquetas 96.000/ μ L), hierro 236 μ g/dL, ferritina 165,8 ng/mL, transferrina 235 mg/dL, IST 81%, vitamina B₁₂ 50 pg/mL (200-1.200 pg/mL) y ácido fólico 8,3 ng/mL. El frotis de sangre periférica describía anisocitosis acusada, macro, normo y microcitosis, ovalocitosis discreta, anisocromía, hematíes con punteado basófilo, eritroblastos 2% y trombocitopenia. La analítica urgente evidenció LDH 7.480 U/L y bilirrubina total 1,63 mg/dL, con un test de Coombs negativo. El ECG y la radiografía de tórax fueron normales. Se transfundieron 2 concentrados de hematíes, y se ingresó para estudio de un síndrome constitucional con una pancitopenia y anemia grave asociada a un déficit de vitamina B₁₂.

El déficit grave de vitamina B₁₂ (tabla 1) justificaba inicialmente el cuadro clínico y las alteraciones analíticas¹: pancitopenia, macrocitosis y macroovalocitos. La elevación de bilirrubina y LDH, y un patrón férrico compatible con una sobrecarga indicaban una hematópoyesis ineficaz, característica del déficit de factores madurativos. Con los datos de la historia clínica se pueden descartar:

- Fármacos². La paciente ni consumía ni había estado expuesta.
- Cirugía abdominal. La paciente tenía antecedentes, pero el déficit de vitamina B₁₂ se asocia frecuentemente a una gastrectomía o a una resección ileal³.
- Ingesta deficiente⁴. Poco frecuente en países desarrollados. La paciente negó una dieta vegetariana.

Entre las enfermedades que afectan a su digestión o absorción, se consideran:

- Alteraciones intestinales¹. *Diphyllobothrium latum*⁵ es un parásito que consume altas cantidades de vitamina B₁₂ y puede permanecer hasta 20 años en el intestino. Vivir en zonas no endémicas no protege frente a su infestación, que puede ocurrir por consumir pescado de agua dulce crudo o poco cocinado procedente principalmente de Fin-

Tabla 1 Causas del déficit de vitamina B₁₂

Ingesta deficiente

- Vegetarianos estrictos
- Hijos de madres vegetarianas durante el embarazo

Alteraciones gástricas

- Cirugía (cirugía bariátrica, gastrectomía, vagotomía)
- Gastritis, gastritis atrófica metaplásica autoinmune, *Helicobacter pylori*
- Anemia perniciosa

Alteraciones del intestino delgado

- Cirugía (resección ileal, bypass)
- Enfermedad de Crohn
- Malabsorción (celiaquía, enfermedad de Whipple, diarrea crónica)
- Infestación por *Diphyllobothrium latum*
- Ileítis tuberculosa o actínica
- Linfoma
- Amiloidosis

Insuficiencia pancreática exocrina

Sobrecrecimiento bacteriano

- Asa ciega
- Antibioterapia
- Aclorhidria
- Esprúe tropical
- Síndrome de Ogilvie
- VIH

Alcoholismo crónico

Enfermedades autoinmunes sistémicas

- Esclerosis sistémica
- Síndrome de Sjögren

Fármacos que inhiben o bloquean su absorción

- Inhibidores de la bomba de protones
- Antagonistas de los receptores 2 de histamina
- Otros antiácidos
- Biguanidas (metformina)
- Neomicina
- Inhibidores de la metionina sintasa N₂O
- Colchicina

Metabólicas/hereditarias

- Déficit congénito de transcobalamina II
- Déficit grave de metilentetrahidrofolato reductasa
- Homocistinuria
- Anomalías en la síntesis de metionina
- Exportadores anormales de cobalamina de la membrana lisosomal
- Alteración en el tráfico celular de la cobalamina

Asociada a la edad o idiopáticas

landia, Suecia y Lituania. La ausencia de una clínica y epidemiología compatibles evidenciaba que no se trataba de estas etiologías.

- Gastritis atrófica. La infección por *Helicobacter pylori*⁶ conlleva un déficit de ácido clorhídrico y pepsina. La anemia perniciosa⁷, de etiología autoinmune, es una de las causas más frecuentes de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂. Se caracteriza por la destrucción de

las células parietales (CP) del fundus gástrico por auto-anticuerpos (Ac), que produce una gastritis atrófica y un déficit de factor intrínseco, por un mimetismo molecular de los antígenos de *Helicobacter pylori* con las CP. Pueden encontrarse Ac antifactor intrínseco, antinucleares o antitiroideos a títulos bajos.

- Otras causas quedaron descartadas por poco probables.

Se inició la reposición con cianocobalamina (1.000 µg/d durante una semana y posteriormente semanales) y desaparecieron la astenia, las parestesias y las aftas, permitiendo una alimentación oral adecuada. Los Ac anti-CP gástricas fueron positivos. La endoscopia digestiva alta objetivó la mucosa del cuerpo gástrico atrófica. La anatomía patológica mostró una gastritis crónica atrófica con extensos cambios metaplásicos, ausencia de CP y de *Helicobacter pylori*, de probable naturaleza autoinmune. Dado el antecedente de hipotiroidismo se determinaron los Ac antitiroideos, que fueron negativos. El diagnóstico fue una pancitopenia secundaria a déficit grave de vitamina B₁₂ por anemia perniciosa.

El ser humano obtiene la vitamina B₁₂ de la dieta, principalmente de origen animal (5-7 µg/d). Una vez ingerida, la pepsina y el ácido clorhídrico la separan de las proteínas para unirse a la haptocorrina, una proteína salival, de la que se disocia en el duodeno por las proteasas pancreáticas. Se absorbe en el íleon distal unida al factor intrínseco y pasa al torrente sanguíneo unida a la transcobalamina II, que la transporta al hígado y a otras regiones¹. La vitamina B₁₂ es coenzima fundamental en la síntesis del ADN, la maduración celular y de los lípidos neuronales. Sus necesidades diarias son de 6-9 µg, y la reserva corporal, de 2-5 mg. Si su aporte externo cesa, su carencia puede no manifestarse hasta años después. Produce una alteración en la síntesis de mielina, con síntomas de desmielinización, degeneración axonal y muerte neuronal. La clínica⁸ puede pasar inadvertida por ser muy sutil: síndrome anémico, alteraciones digestivas inespecíficas y neuropsiquiátricas, que pueden aparecer en ausencia de otras manifestaciones. Estas son las más graves y pueden llegar a ser irreversibles, por afectación de los cordones medulares posteriores. La paciente no aportó la analítica de Atención Primaria hasta varias horas después de llegar al Servicio de Urgencias, e inicialmente se orientó como un proceso hematológico maligno (síndrome mielodisplásico, leucemia aguda mieloide o anemia aplásica). Conocer el déficit de vitamina B₁₂ y el frotis antes de su ingreso permitió orientar el diagnóstico de manera eficiente.

Este caso es interesante por la clínica de presentación tan florida, poco habitual en nuestro medio, por el amplio diagnóstico diferencial realizado y porque permite repasar la fisiopatología de la vitamina B₁₂. Nos cuestionamos si la determinación rutinaria de esta vitamina sería útil para el diagnóstico precoz del déficit, evitando la aparición y la progresión de síntomas en nuestros pacientes, principalmente ancianos⁹. Aunque no existen directrices del cribado en adultos asintomáticos, los médicos de Atención Primaria deben realizarlo en pacientes con factores de riesgo¹. Algunos autores proponen su determinación cada 5 años en todos los pacientes a partir de los 50 años, y anualmente a partir de los 65¹⁰.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No ha habido fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folate, vitamin B12 and human health. *Rev Med Chil.* 2012;140:1464-75.
2. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310:2435-42.
3. Donadelli SP, Junqueira-Franco MV, de Mattos-Donadelli CA, Salgado W Jr, Ceneviva R, Marchini JS, et al. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. *Nutrition.* 2011;28:391-6.
4. Buil Arasanz ME, Bobé Armant F, Allué Buil AI, Trubart Muñoz G. Vitamina B12 y dieta vegetariana. *Semergen.* 2009;35:412-4.
5. Esteban JG, Muñoz-Antoli C, Borrás M, Colomina J, Toledo R. Human infection by a "fish tapeworm", *Diphyllobothrium latum*, in a non-endemic country. *Infection.* 2014;42:191-4.
6. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:657-67.
7. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med.* 2012;3:97-103.
8. Martínez Estrada KM, Cadabal Rodríguez T, Miguens Blanco I, García Méndez L. Manifestaciones neurológicas por déficit aislado de vitamina B12. *Semergen.* 2013;39:e8-11.
9. Vázquez-Pedrazuela MC, Canton-Álvarez MB, de la Fuente-Hontañón MC, Soloaga Morales A, Collazos-del Castillo JM, Sertal-Parcerero R. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:259-61.
10. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83:1425-30.

L. García-Pereña, M. Moreno-Higueras*, P. Parra-Rosado, L. Gallo-Padilla y J.L. Callejas-Rubio

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patchadams81@hotmail.com (M. Moreno-Higueras).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.01.001>