



## **CASO CLINICO DEL MES: ANEMIA DE ADDISON – BIERMER**

### **Sala Vilardebó**

Febrero 2019

Residentes: Dra. Carmela Antón (R3), Dr. Jorge Figueira (R1).

Asistente: Dr. Joaquín Ferreira.

Correcciones: Prof. Jorge Facal. Prof. Agda. Cristina Pérez.

#### Puntos clave

- La anemia perniciosa es la causa más frecuente de deficiencia grave de vitamina B12 en el adulto.
- Se puede presentar en forma variada desde anemia macrocítica hasta pancitopenia (máscara aplásica).
- El diagnóstico se confirma con el déficit de vitamina B12 y factor intrínseco debido a una gastritis atrófica (autoinmune).

#### Caso clínico

Sexo masculino, 41 años. Ex tabaquista con IPY 10, sin otros antecedentes personales relevantes.

Consultó en emergencia del Hospital Maciel por parestesias de miembros inferiores de 9 meses de evolución, e inestabilidad progresiva de la marcha que limitaba sus actividades diarias. En la evolución agregó astenia y fatiga muscular.

Al examen: lúcido, desnutrición proteico-calórica. Palidez cutáneo-mucosa con tinte icterico. BF: lengua depapilada. CV: RR 100 latidos/min, con buena perfusión periférica. Cardiovascular y pleuropulmonar normales. sO<sub>2</sub> 98%. No visceromegalias. Examen neurológico: pares craneanos sin alteraciones. Sector espinal: miembros superiores con tono y fuerzas conservadas. Hiperreflexia, coordinación, sensibilidad superficial y profunda normales. Miembros inferiores con tono normal, paraparesia crural que vencía gravedad y oponía resistencia. Hiperreflexia; sensibilidad superficial normal, hipopalestesia. Estática: Romberg positivo sin latencia. Marcha atáxica.

Planteo clínico: anemia megaloblástica por la asociación de anemia y alteraciones neurológicas descritas, con síndrome piramidal y sensitivo que compromete la sensibilidad profunda (síndrome neuro-anémico). Con respecto a la etiología se planteó carencia de vitamina B12. Los resultados de las pruebas sanguíneas iniciales se exponen en la tabla 1.

De estos resultados se destaca la presencia de anemia macrocítica severa, arregenerativa, leucopenia y trombocitopenia (pancitopenia), con leve hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, LDH aumentada.

Se realizó una lámina periférica (Foto 1) que evidenció macrocitos ovals y neutrófilos hipersegmentados (pleocariocitos).

Tabla 1. Resultados de las pruebas complementarias en sangre

Parámetro	Resultados	Valores de referencia
Hematíes (millones/mm <sup>3</sup> )	1.40	4.20-5.00
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	<b>5.1</b>	<b>12.0-15.0</b>
Hematocrito	14.7	36.0-47.0
<b>VCM (fL)</b>	<b>105.3</b>	<b>80.0-93.0</b>
CHCM (g/dl)	34.7	32.0-36.0
ADE (%)	22.2	11.6-14.8
<b>Leucocitos (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>2.5</b>	<b>4.0-10.0</b>
<b>Plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>121</b>	<b>150-400</b>
<b>Reticulocitos (%)</b>	<b>1.30</b>	<b>0.50-2.50</b>
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	<b>1.33</b>	<b>0.0-1.0</b>
<b>Bilirrubina indirecta (mg/dl)</b>	<b>0.99</b>	<b>0.0-0.70</b>
ALAT (UI/l)	58	3-41
ASAT (UI/l)	57	3-38
Fosfatasa alcalina (UI/l)	60	30-120
γGT (UI/l)	12	11-50
<b>LDH (U/l)</b>	<b>2115</b>	<b>140-271</b>

VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE: ancho de distribución eritrocitaria; ALAT: alanina-aminotransferasa; ASAT: aspartato-aminotransferasa; γGT: gamma glutamil transferasa; LDH: láctico deshidrogenasa.

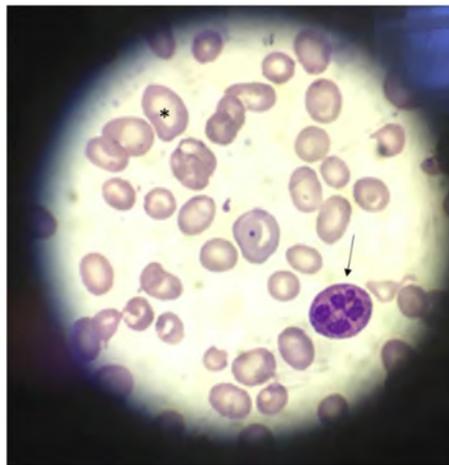


Foto 1. Lámina periférica que muestra macrocitos ovals (asterisco) y neutrófilos hipersegmentados (flecha). Gentileza: Dra. Stefanía López (Servicio de Hematología, Hospital Maciel)

Se inició tratamiento empírico con vitamina B12 intramuscular. No presentó cambios neurológicos.

Posteriormente, se confirmó el déficit de vitamina B12 en niveles menores a 50 pg/ml, con niveles de folato y ferritina normales.

En cuanto a la etiología se planteó anemia perniciosa de Addison-Biermer, por la ausencia de alteraciones en la dieta, cirugía gastrointestinal previa, o cuadro disabsortivo. Los anticuerpos anti células parietales fueron positivos, mientras que la biopsia gástrica evidenció gastritis crónica con atrofia focal antral (Fotos 2 y 3).

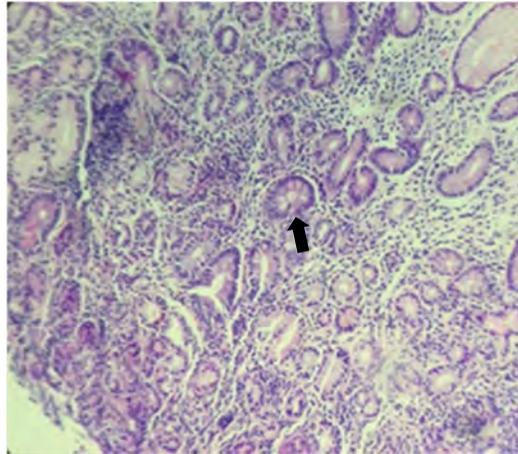


Foto 2. Técnica de hematoxilina - eosina: mucosa gástrica antral con atrofia focal. Metaplasia intestinal de tipo completa (flecha). Gentileza: Dra. Carolina Sian (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Maciel)

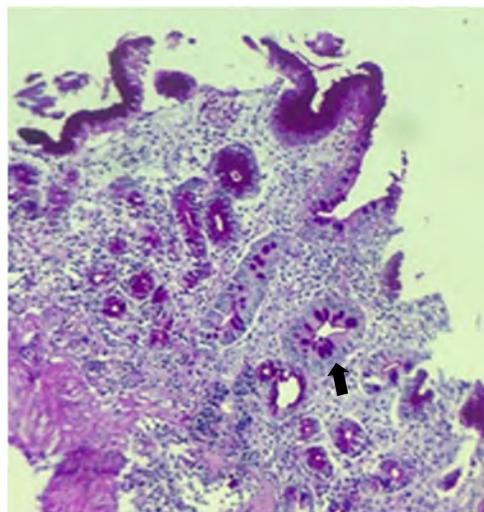


Foto 3. Técnica de Alcian Blue – PAS: Metaplasia intestinal completa formada por células caliciformes y enterocitos (flecha). Gentileza: Dra. Carolina Sian (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Maciel)

## Discusión

La vitamina B 12 (cobalamina) constituye un cofactor enzimático fundamental para la mielopoyesis y la síntesis de mielina; se ingiere con los alimentos, principalmente aquellos de origen animal, y se une a nivel gástrico con el factor intrínseco (sintetizado por las células parietales gástricas), para ser absorbida a nivel del íleon terminal.

Las causas de déficit de vitamina B12 son variadas y se ilustran en la Tabla 2. La anemia perniciosa o enfermedad de Addison Biermer es la causa más frecuente de deficiencia grave de vitamina B12 en el adulto; se debe a una gastritis atrófica autoinmune que produce destrucción de células parietales gástricas (por activación de linfocitos T CD4+) con déficit de factor intrínseco y otras secreciones gástricas, como el ácido clorhídrico, con la consiguiente falta de absorción de la vitamina B12.

Tabla 2. Causas de déficit de vitamina B12.

<b>DEFICIT DE VITAMINA B12</b>
<b>Carencia nutricional</b>
<b>Malabsorción</b>
• Anemia de Adisson-Biermer (perniciosa)
• Cirugía gástrica
• Gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
• Inhibidores de la bomba de protones
• Ancianos
• Insuficiencia pancreática exógena
• Enfermedad de Crohn
• Síndromes malabsortivos
• Enfermedad de Imerslund (congénita)
• Competencia con la vitamina B12
• Hemodiálisis

La anemia perniciosa afecta a adultos alrededor de los 60 años de edad, aunque un 25% de los pacientes son menores de 50 años. Presenta una base genética y con frecuencia se asocia a otras enfermedades autoinmunes, principalmente tiroiditis, vitíligo y diabetes de tipo 1. A pesar de algunos estudios contradictorios, hoy se piensa que inicialmente habría una infección por *Helicobacter pylori*, con antígenos similares a algunos de las células parietales, por lo que el sistema inmune no sólo reaccionaría contra el germen sino contra las propias células del estómago. La gastritis atrófica afecta fundamentalmente al cuerpo gástrico, aunque en ocasiones también al antro. Se caracteriza por atrofia epitelial, con posibilidad de metaplasia intestinal e infiltrado linfoplasmocitario.

El déficit de vitamina B12 determina una alteración en la maduración nuclear de las tres series hematopoyéticas, principalmente en la serie roja, que produce disociación núcleo-citoplasmática (megaloblastosis). Por ello puede manifestarse con el hallazgo de pancitopenia en el hemograma, lo que constituye la denominada “máscara aplásica”, como sucedió en este paciente. La anemia se debe principalmente a eritropoyesis ineficaz secundaria al aborto medular de los precursores eritroides. Este mecanismo se

asocia a hemólisis periférica de los hematíes circulantes que presentan alteraciones morfológicas; este fenómeno determina aumento de la bilirrubina indirecta y de la LDH.

El curso de la enfermedad es insidioso. Suele pasar largo tiempo (hasta un año o más) desde que el enfermo tiene los primeros síntomas hasta que acude al médico. La anemia es frecuentemente severa en el momento del diagnóstico (en ocasiones, en torno a 5 g/dL de hemoglobina, como en el caso expuesto), aunque bien tolerada por su lenta instauración, que hace que los pacientes presenten un aparente buen estado general en relación a las cifras de hemoglobina.

Hasta un 45% de los casos tienen algún síntoma neurológico al momento del diagnóstico, aunque los mismos guardan mala relación con el grado de anemia, e incluso pueden aparecer sin esta; por otro lado, su ausencia no descarta el diagnóstico. El cuadro neurológico típico es la degeneración combinada subaguda, que se inicia con parestesias simétricas “en guante” y/o “calcetín” debidas a la neuropatía periférica, y progresa lentamente con signos de desmielinización de los cordones posteriores (inestabilidad de la marcha, Romberg positivo, ataxia, trastornos de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva) y de la columna lateral (espasticidad e hiperreflexia). Algunos pacientes presentan pérdida de memoria, atrofia óptica, anosmia y trastornos del comportamiento como depresión, irritabilidad y manías o paranoia (locura megaloblástica).

Las manifestaciones cutáneo-mucosas son frecuentes. La piel suele estar seca y sin elasticidad, y en casos graves toma un color pálido amarillento por el discreto aumento de la bilirrubina. El pelo puede reflejar un encanecimiento precoz. El paciente puede tener molestias en la lengua y la boca (generalmente ardor) desde fases tempranas del déficit de vitamina B12. En la exploración se observa una lengua depapilada, roja, lisa y brillante (glositis de Hunter).

Los síntomas dispépticos son poco frecuentes e inespecíficos a pesar de ser una enfermedad gástrica. Se ha comunicado un riesgo aumentado de cáncer gástrico (2-7 veces), y un riesgo de tumor carcinoide hasta 13 veces superior al de la población normal en presencia de gastropatía crónica atrófica, por lo que se recomienda la realización de gastroscopías de seguimiento cada 2 a 4 años, con remoción de lesiones pequeñas (menores de 1 cm) y resección quirúrgica de las mayores de 3 cm. Se ha descrito esplenomegalia palpable (grado 1), reversible con el tratamiento, hasta en 3% de los casos.

Los autoanticuerpos frente a las células parietales son positivos en el 80% de los casos, mientras que 50 % tienen anticuerpos contra el factor intrínseco. Estos últimos tienen una especificidad superior a 95 % pero con sensibilidad baja, entre 50 % y 84 %.

La fibrogastroscofia muestra el aspecto atrófico de la mucosa gástrica, mientras que la biopsia confirma una mucosa atrófica, con pérdida de glándulas e infiltración linfoplasmocitaria.

Para realizar el diagnóstico de anemia perniciosa es preciso demostrar al menos que existe déficit de vitamina B12 y que esta se debe a una gastritis atrófica con déficit de factor intrínseco para ocasionar la malabsorción de la vitamina, solamente los valores por debajo de 100 pg/ml son inequívocos. La alta tasa de falsos positivos y negativos en la determinación de la vitamina B12 sérica ha hecho que recientemente se considere necesario tener además un valor elevado de homocisteína y/o ácido metilmalónico.

El tratamiento está dirigido a la corrección de la deficiencia de cobalamina (Tabla 3). A los 6-10 días del inicio de la terapia se produce un aumento de reticulocitos característico (pico reticulocitario), útil para el control de la efectividad del tratamiento.

Tabla 3. Tratamiento del déficit de B12 en la anemia perniciosa.

<b>Fase</b>	<b>Duración</b>
Fase 1 (ataque)	1er mes
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1000 µg/día</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1era semana</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1000 µ/sem</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigüientes 3 semanas</li></ul>
Fase 2 (mantenimiento)	
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1000 µg cada 1 -2 meses</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• De por vida</li></ul>

Se debe realizar hemograma anual una vez normalizada la concentración de vitamina B12, con determinación de concentraciones de cobalamina y ferritina sérica. En casos en los que se confirme *H. pylori* por histopatología, debe iniciarse tratamiento de erradicación.

#### Bibliografía

Hernández M, Hernández L. Anemias megaloblásticas. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 18ª ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 1565-69.

González-Martínez KI, Farell-Rivas J, Bautista-Piña V. Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):359-363.

Rodríguez de Santiago E, et al. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. Rev Clin Esp. 2015;215(5):276-284.