

Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico

Pernicious anemia: a case report

Eduardo Contreras Zúñiga, MD,¹ Julián Andrés Ramírez Cheyne, MD,²
Raúl Andrés Vallejo Serna, MD,³ Leidy Patricia Zúñiga Correa, MD.⁴

RESUMEN

La anemia se caracteriza por una disminución en la concentración de hemoglobina o en la capacidad de transportar oxígeno en la sangre. En la anemia megaloblástica se produce una disminución del número de eritrocitos o glóbulos rojos, y un aumento en el tamaño de los mismos debido a una deficiencia de sustancias que intervienen en la eritropoyesis o formación de los glóbulos rojos, como es la vitamina B12. Sin embargo, la carencia de esta vitamina es secundaria a la falta una proteína de la mucosa gástrica (factor intrínseco), ésta sí básica para su absorción. En estos casos el factor intrínseco se produce y se secreta en cantidades mínimas, insuficientes para asegurar una normal absorción intestinal de la vitamina, o no se produce en absoluto.

Palabras clave

Anemia perniciosa, vitamina B12, megaloblastosis.

SUMMARY

The anemia is characterized by a diminution in the concentration of hemoglobin or the capacity to transport oxygen in the blood. In the megaloblastic anemia a red diminution of the number of erythrocytes or globules takes place, and an increase in the size of such due to a deficiency of substances that take part in the eritropoyesis or formation of red globules, as it is the B12 vitamin. Nevertheless, the deficiency of this vitamin is secondary to the lack a protein of the gastric mucosa (intrinsic factor) this one yes basic one for its absorption. In these cases the intrinsic factor takes place and secret in minimum, insufficient amounts to make sure a normal intestinal absorption the vitamin or it does not take place absolutely.

KEY WORDS

Pernicious anemia, B12 vitamin, megaloblastosis.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 56 años quien consulta por cuadro clínico de 1 mes de evolución consistente en ataxia, polineuropatía, pérdida del sabor de los alimentos, deposiciones diarreicas y mareo. Al examen físico se encuentra una marcha atáxica, alteraciones sensitivas principalmente en miembros inferiores, lengua lisa y brillante (figura 1). Se toman diferentes exámenes entre ellos un hemograma con anemia macrocítica hiperocrómica, LDH aumentado y niveles bajos de vitamina B12.

Se inicia reemplazo con vitamina B12. El paciente asiste a control un mes después con mejoría significativa de los síntomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del déficit de vitamina B12 varía entre 5 y 60% según la definición, pero se considera que en países industrializados es aproximadamente el 20% (1), en pacientes mayores sanos se estima una prevalencia del 12% (2), pero entre los pacien-

¹ Medicina Interna. Fellowship en Cardiología. Universidad del Valle. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

² Medicina Interna. Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle. Cali. Colombia.

³ Medicina Interna. Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle. Cali. Colombia.

⁴ Medicina Interna. Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle. Cali. Colombia.

Fecha recibido: 20-03-07/ Fecha aceptado: 14-02-08

tes mayores enfermos o internados la prevalencia es de 30 a 40% (3, 4). La incidencia de la enfermedad es de 1:10.000 en Europa del Norte, aunque ocurre en todas las razas, con un pico de incidencia a los 60 años, con un aumento en la frecuencia por encima de esta edad y una relación mujer: hombre de 1,6:1,0 (5) y es más común en pacientes con historia familiar de ésta o enfermedades asociadas (enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo, vitiligo) (6).



Figura 1.

ETIOLOGÍA

En estudios realizados en Gran Bretaña, la deficiencia de vitamina B12 se debe usualmente a anemia perniciosa, la cual está asociada hasta con un 80% de casos de anemia megaloblástica. Otras causas de deficiencia son malabsorción de cobalamina ingerida, anemia perniciosa, deficiencia dietaria, enfermedades hereditarias del metabolismo de la cobalamina (tabla 1).

MALABSORCIÓN DE COBALAMINA INGERIDA

Caracterizada por la imposibilidad de liberar las moléculas de cobalamina de la dieta o a partir de los transportadores intestinales y se define por la presencia de ingesta suficiente, y un test de Schilling negativo. Las causas de esta entidad son: atrofia gástrica, ser portador crónico de *H. pylori* u otras infecciones intestinales, ingestión crónica de biguanidas como la metformina, ingestión crónica de antiácidos, alcoholismo crónico, cirugía gástrica o de reconstrucción gástrica, falla pancreática exocrina, síndrome de Sjögren.

Tabla 1. Causas de deficiencia de vitamina B12.

Etapa metabólica	Causa de deficiencia de vitamina B12
Ingesta: Se obtiene cobalamina de alimento animal y entra unida a proteínas animales. Boca/esófago: las glándulas salivares secretan proteína R.	Causas: Vegetarianismo estricto sin suplementación de vitaminas.
Estómago: - Pepsina y HCL: Separan cobalamina de proteína animal y producen cobalamina libre. - Proteína R: Mayor producción, unión a cobalamina - Factor intrínseco: Aún no se une a la proteína por tener menor afinidad que proteína R.	Aclorhidria Ausencia de factor intrínseco secundario a: - Gastrectomía - Anemia perniciosa.
Duodeno/yeyuno: 1. Secreción de más complejos cobalamina-proteína R por vesicular biliar. 2. Secreción de proteasas que separan cobalamina de proteína R por pancreas. 3. Cobalamina libre se une a factor intrínseco.	- Falla pancreática exocrina que lleva a la no producción de cobalamina libre - Proliferación bacteriana y parásitos aumentados, que consumen cobalamina.
Ileon: Complejo cobalamina-factor intrínseco se unen al receptor en la membrana de células mucosas, las cuales los separan, posteriormente la cobalamina se une a sus transportadores (TCI, TCII, TCIII)	- Resección ileal. - Defecto del receptor de mucosa.
Sistémica: transporte sistémico vía porta.	Deficiencia congénita de transportadores, especialmente TCII.
Célula: Entra por endocitosis y se metaboliza por enzimas intracelulares, formando 2 coenzimas.	- Deficiencia congénita de enzimas intracelulares.

ANEMIA PERNICIOSA

Es la enfermedad causada por deficiencia de vitamina B12, relacionada con la incapacidad del individuo de absorber cobalamina debido a la deficiencia de factor intrínseco por parte de las células parietales. El factor intrínseco se une ávidamente a la vitamina B12 proveniente de la dieta, formando un complejo que es transportado hasta el íleon terminal, donde es absorbido después de la unión a receptores de factor intrínseco de la membrana luminal de las células ileales. Hay dos mecanismos que alteran la producción de factor intrínseco, el primero se debe a una pérdida de células parietales de la mucosa gástrica que lleva a la falla en la producción de factor intrínseco y el segundo debido a la presencia de autoanticuerpos bloqueantes en el jugo gástrico, que se pueden unir al sitio de unión de la vitamina B12 con el factor intrínseco, evitando así la formación de este complejo.

La enfermedad comprende un amplio espectro de síntomas, entre los cuales se incluyen: síntomas constitucionales, alteraciones ginecológicas, neurológicas y gastrointestinales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neurológicas: Entre las más frecuentes se encuentran las polineuropatías (especialmente las sensitivas); ataxia; signo de Babinsky, de forma menos común se puede encontrar incontinencias fecal y urinaria, afección de pares craneales, incluyendo neuritis óptica y atrofia óptica. Inician con desmielinización hasta llegar a degeneración axonal y muerte celular, que pueden no revertir con terapia suplementaria de vitamina B12 (7). No se ha determinado el grado de relación entre otras alteraciones en funciones mentales superiores, como demencia, ECV, aterosclerosis, depresión e incluso síndromes parkinsonianos (7), a pesar de esto se puede encontrar hasta en un 28% trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con déficit de cobalamina en los que aún no está presente la anemia o la macrocitosis (8).

Hematológicas: Macrocitosis, hipersegmentación de neutrófilos, megaloblastosis medular.

Gastrointestinales: Glositis de Hunter (atrofia de papilas linguales que hace que la lengua luzca lisa y brillante), elevación de lactato deshidrogenada y bilirrubinas e incluso diarrea y malabsorción. Ocasionalmente úlceras mucocutáneas recurrentes, predisposición para adenocarcinoma gástrico, como resultado de metaplasia intestinal y aclorhidria con posterior sobrepoblación bacteriana (creando aminas carcinogénicas).

Ginecológicas: Atrofia de la mucosa vaginal e infecciones crónicas urinarias y vaginales (micosis), infertilidad.

INMUNOPATOGÉNESIS DE LA GASTRITIS

El proceso patológico asociado con gastritis tipo A parece ser hacia células parietales gástricas: la lesión patológica está restringida a células del fondo y cuerpo del estómago. Las células parietales están en la mucosa gástrica y los anticuerpos contra éstas y su producto de secreción, el factor intrínseco, están presentes en el jugo gástrico.

Un gran avance en el entendimiento de la patogénesis fue la demostración de H⁺/K⁺-ATPasa gástrica, el cual es el antígeno reconocido por anticuerpos contra las células parietales (9), aún no está bien establecido el rol de ésta en la inmunopatogénesis de la anemia perniciosa. Los estudios en ratones sugieren que la lesión de la gastritis autoinmune es iniciada por linfocitos T CD4 que reconocen la subunidad de H⁺/K⁺-ATPasa gástrico. Esta gastritis es caracterizada por la infiltración submucosa de células mononucleares que se extienden en la lámina propia entre las glándulas gástricas, con pérdida de células parietales y de zimógeno. Las células mononucleares en las lesiones tempranas son predominantemente macrófagos y células T CD4 producen diversos tipos de citoquinas (10). Las células T CD4 reaccionan contra el H⁺/K⁺-ATPasa gástrico, están presentes en los nódulos linfáticos gástricos de estos ratones. Las células T CD8 no parecen tener un rol importante en la génesis de la gastritis.

DIAGNÓSTICO

El reto principal en el diagnóstico es hacerlo tempranamente, incluso antes del desarrollo de anemia, para evitar el daño neurológico que es irreversible. Se usa la medida plasmática de la vitamina B12, homocisteína y ácido metilmalónico, ya que estos dos últimos se acumulan en la deficiencia de B12 y se consideran marcadores bioquímicos tempranos. También se ha propuesto que un marcador sensible puede ser la medición de la cobalamina unida a sus transportadores (HoloTC), porque ésta representa la cantidad real de cobalamina disponible para las células; en estudios se ha mostrado que es un marcador temprano, pero es muy debatible su verdadera utilidad y la manera apropiada de usarla. Lo recomendado hasta ahora es entonces utilizar, en primera instancia, los niveles de cobalamina en plasma, y si éstos resultan 25% o más por debajo del límite inferior del rango normal (156pmol/l), se confirma el diagnóstico. En cambio, si se encuentran valores de cobalamina en el área gris, debe recurrirse a la medida del marcador ácido metilmalónico, si nuevamente este valor queda en el área gris debe repetirse ambas medidas, después de un año, a no ser que el paciente esté sintomático, caso en el cual se debe iniciar tratamiento.

Luego de diagnosticar la deficiencia de la enzima lo que sigue es diagnosticar la causa; se han desarrollado numerosos test para estudiar la función de la mucosa gástrica, pero éstos no están estandarizados, ni unificadas las recomendaciones de su uso. Actualmente se propone iniciar tratamiento sin realizar test adicionales a cierto grupo de pacientes en los que el diagnóstico es obvio:

1. Historia que revela aporte nutricional inadecuado.
2. Historia que revela resección gástrica o ileal.
3. Pacientes con hallazgos clínicos sugestivos y laboratorio de primera línea positivos.

Para el resto de pacientes, especialmente en los que se sospecha anemia perniciosa, están recomendados estudios posteriores.

Los anticuerpos contra factor intrínseco son patognomónicos, aunque sólo están presentes en plasma

en el 70% de los pacientes (11). Por otro lado, los anticuerpos contra célula parietal están presentes en plasma hasta en un 90% (5), pero son poco confiables por su baja especificidad (11).

La determinación del pepsinogéno tiene una sensibilidad alta pero una especificidad baja (12), al igual que la gastrina plasmática (13).

El *gold standard* para evaluar absorción es el test de Schilling, el cual se divide en dos tipos. Schilling I, el cual consiste en medir la absorción de la cobalamina, determinando cuanto de la cobalamina radiomarcada es excretada en orina en 24 a 48 horas y el test de Schilling II en el cual se administra junto a la cobalamina factor intrínseco, el cual debe normalizar la absorción en anemia perniciosa, pero no así en malabsorción intestinal (tabla 2).

Tabla 2.

	Schilling I	Schilling II
Anemia perniciosa	Bajo	Normal
Gastrectomía	Bajo	Normal
Vegetarianismo	Normal	Normal
Resección Ileal	Bajo	Bajo
Síndrome Blind-Loop	Bajo	Bajo

Se ha propuesto el uso del test cobasorb (14) que consiste en administrar una dosis oral de vitamina B12 no radioactiva y posteriormente evaluar el incremento de holoTC, el cual debe elevarse en pacientes sanos con absorción activa de B12, pero permanecer invariable en ausencia congénita de factor intrínseco o en pacientes con síndrome de Imerslund-Grasbeck (anemia megaloblástica juvenil, enfermedad autosómica recesiva con mutación en receptor de unión al complejo B12-Factor intrínseco –Cubulina–).

El aspirado de médula ósea debe reservarse para pacientes con sospecha de malignidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras causas de macrocitosis

- Alcohol

- Enfermedad hepática
- Hipotiroidismo
- Anemia aplásica
- Mielodisplasia
- Fármacos citotóxicos
- Embarazo
- Dieta vegetariana
- Periodo neonatal.

TRATAMIENTO

Se recomienda tratar a pacientes con signos severos independientemente de los laboratorios (15); también se trata a pacientes con síntomas inespecíficos y laboratorios en línea de corte, donde se debe realizar una prueba terapéutica evaluando los efectos del tratamiento, que se sugiere debe ser continuado de demostrarse mejoría clínica.

En el paciente con deficiencia de la vitamina B12, pero absorción normal, el tratamiento es suplementar 6 mcg/día de vitamina B12 (16), esto se correlaciona con los requerimientos día de 2 a 5 mcg establecidos por American Society of Geriatrics y la FDA. La clínica de la deficiencia de la vitamina puede aparecer de 5 a 10 años de consumo de dieta deficiente (17), explicable por los depósitos hepáticos y la circulación enterohepática.

Un 1% a 5% de la cobalamina libre y la cianocobalamina se absorbe por difusión pasiva a lo largo de todo el intestino. Esto soporta el dar suplemento oral de la vitamina en anemia perniciosa y malabsorción (18).

El esquema de tratamiento es el siguiente: Cianocobalamina 1.000 mcg diario, por 7 días, luego 1.000 mcg cada semana por 4 semanas y posteriormente 1.000 mcg cada mes de por vida. A pesar de que la administración de cianocobalamina vía oral (1.000 mcg), puede lograr concentraciones suficientes en pacientes con manifestaciones hematológicas (19), no hay evidencia de esto en pacientes con manifestaciones neurológicas, razón por la cual actualmente se recomienda el tratamiento parenteral (20).

Al iniciar el suplemento de B12 es importante monitorizar y corregir los niveles de hierro, por la elevación de demandas de este micronutriente por parte de los eritrocitos. Con el suplemento de cianocobalamina se puede evidenciar deficiencia de folato.

La recomendación para el seguimiento es la evaluación clínica, como resultado del tratamiento de suplemento de cianocobalamina, excepto en el caso de haberse encontrado anemia donde la recomendación es el control por laboratorio solicitando reticulocitos a la semana de iniciado el manejo con suplemento de cianocobalamina y hemoglobina a 4 semanas.

REFERENCIAS

1. Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-9.
2. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2-11.
3. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med* 1999; 28: 1767-70.
4. Van Asselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, van den Broek WJ, et al. Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. *Neth J Med* 2000; 57: 41-9.
5. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997; 314: 430-433.
6. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068-2079.
7. Toh B-H, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1441-1448.
8. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728
9. Gleeson PA, Toh BH. Molecular targets in pernicious anaemia. *Immunol Today* 1991; 12: 233-8.
10. Martinelli TM, van Driel IR, Alderuccio F, Toh BH. Analysis of mononuclear cell infiltrate and cyto-

- kine production in murine autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1791-802.
11. Alderuccio F, Toh BH, Tan SS, Gleeson PA, van Driel IR. An autoimmune disease with multiple molecular targets abrogated by the transgenic expression of a single autoantigen in the thymus. *J Exp Med* 1993; 178: 419-26.
 12. Nishio A, Hosono M, Watanabe Y, Sakai M, Okuma M, Masuda T. A conserved epitope on H1, K(1)-adenosine triphosphatase of parietal cells discerned by a murine gastritogenic T-cell clone. *Gastroenterology* 1994; 107: 1408-14.
 13. Barrett SP, Gleeson PA, de Silva H, Toh BH, van Driel IR. Interferon is required during the initiation of an organ-specific autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1652-5.
 14. Taguchi O, Takahashi T. Administration of anti-interleukin-2 receptor α antibody in vivo induces localized autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1608-12.
 15. Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 2005; 105: 978-85.
 16. Bor MV, Lydeking-Olsen E, Moller J, Nexø E. A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 52-8.
 17. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006; 107: 1673-9.
 18. Carmel R, Sinow RM, Karnaze DS. Atypical cobalamin deficiency. Subtle biochemical evidence of deficiency is commonly demonstrable in patients without megaloblastic anemia and is often associated with protein-bound cobalamin malabsorption. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 454-63.
 19. Bastrup-Madsen P. Treatment of vitamin B12 deficiency. Evaluation of therapy with cyanocobalamin, hydroxocobalamin, and depot cobalamin Betolvex. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1974; 29: 89-95.
 20. Lane LA, Rojas-Fernández C. Treatment of vitamin B (12)- deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1268-72.