

## M E D I C I N A I N T E R N A

## SINDROME NEUROANEMICO CON POLINEUROPATIA MIXTA SECUNDARIO A DEFICIENCIA DE VITAMINA B12: (Reporte de un caso)

Aida Escobar Salas \*

Jenny Wong Ma. \*\*

## S U M M A R Y

**A case of a female patient, 40 years old, bearer of arterial hypertension and treated depression, who presented mixed peripheral neuropathy, glossitis, chronic atrophic gastritis, macrocytic anemia and primary hypothyroidism associated with a deficit in vitamin B12, as part of a pernicious anemia.**

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años, vecina de Heredia, casada, gerente de familia. Con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial de 17 años de evolución en tratamiento con atenolol 50 mg por día, hidroclorotiazida 25 mg por día. Episodio de depre-

sión asociado a intento de autoeliminación hace 2 años, agudizado por problemas conyugales y familiares, en tratamiento con imipramina 25 mg por día. Con antecedentes gineco obstétricos de 4 gestaciones, 3 cesáreas y un aborto. No historia de cirugías excepto las cesáreas. Con antecedentes personales no patológicos en donde no refiere historia de tabaquismo, ni etilismo o toxicomanías, dieta balanceada no vegetariana. Niega patología gastrointestinal en familiares. Cuando se realizó el interrogatorio clínico, la paciente refirió historia de aproximadamente 6 años de evolución en que presentaba crisis intermitentes de sensación de adormecimiento en hemicuerpo izquierdo.

Hace 2 meses asoció hipoestusias que iniciaron en la punta de los orfejos de ambos miembros inferiores con debilidad ascendente en los mismos hasta la región umbilical, sin alteración de esfínteres. Agregó también dificultad para la marcha, asociada a caídas frecuentes. Refirió hiporexia y pérdida de peso no cuantificada, sin embargo la paciente lo notaba por el cambio de talla en sus prendas de vestir. Negó síntomas gastrointestinales de pirosis, epigastralgia, diarrea e ictericia.

Al examen físico, signos vitales presión arterial 120 / 70, frecuencia cardiaca 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 22 respiraciones por minuto, peso 57 kilo-

\* Médico General.

\*\* Médico General.

gramos, talla 155 centímetros, índice de masa corporal 23,7, paciente cooperadora, consciente, eupneica, sentada, pálida, aparentando más edad que la edad cronológica, tiene importante deterioro de piezas dentales presentando restos radiculares con caries dentales, prótesis superior inestable, y lengua depapilada de aspecto totalmente lisa y rojiza. Cardiopulmonar estable. Abdomen en donde no se palpan visceromegalias, ni masas. No presenta hemianopsia, fondo de ojo es normal, pares craneales sin alteraciones, sin disminución de la fuerza muscular en miembros superiores e inferiores, y tono muscular adecuado en las cuatro extremidades. Reflejos osteotendinosos ausentes en miembros inferiores, Babinski derecho presente, sensibilidad para dolor nivel sensitivo T 5, propiocepción alterada en miembros inferiores, Romberg positivo y marcha atáxica. Estado mental conservado. Exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina en 10,4 g/di, hematocrito en 32,3 %, volumen corpuscular medio en 111, 2 fl , hemoglobina corpuscular media en 35,8 pg, concentración de hemoglobina corpuscular media en 32,2 g/di, plaquetas en 276.000 cel / mm<sup>3</sup>, anisocitosis++, macrocitosis+++, poiquilocitosis++, reticulocitos 0,4 % Y reticulocitos corregidos 0.28 %, leucograma y diferencial dentro de límites aceptables. Cortisol en rango aceptado. Pruebas Tiroideas con TSH en

7,52 uLU /ml, T4 libre en 1,19 ng / di, T3 libre en 5,31 pg / mi, anticuerpos antitiroideos negativos, anticuerpos contra las células aprietales negativos. No se detectaron anticuerpos Anti HIV I / 2. Ferritina y ácido fólico dentro de niveles aceptados. Vitamina B 12 en menos de 100 pg / mL. Función Hepática conservada. Deshidrogenasa Láctica en 386 UL / L. Colesterol, triglicéridos, HDL y LDL adecuados. Entre los exámenes de gabinete se incluye un ultrasonido de la glándula tiroides sin alteraciones en su estructura. Ultrasonido de abdomen en donde se describe hígado sin lesiones focales con hepatomegalia leve. Tomografía Axial Computarizada de cráneo, columna dorsal y lumbar sacra que se reporta sin alteraciones. Médula ósea discretamente hiperplásica a expensas de serie eritroblástica, la cual presenta cambios megaloblásticos, no así la serie granulocítica ni megacariocítica, con impresión diagnóstica de una maduración megaloblástica de la serie eritroblástica. Gastroscopía que mostró gastritis crónica atrófica en cuerpo y fondo. Velocidad de conducción nerviosa que señaló polineuropatía sensitivo motora de tipo mixto y predominio desmielinizante de los cuatro miembros, especialmente los inferiores, de moderada intensidad. Mielografía sin alteraciones.

La paciente fue tratada con vitamina B 12 a 1000 microgramos in-

tramusculares por día por seis días. El control de laboratorios mostró luego de la semana de tratamiento con vitamina B12 aumento de la hemoglobina a 11,3 g/di, persistencia del volumen corpuscular medio mayor a 100 fl y reticulocitosis de 1.4 % como parte de la respuesta hematológica al tratamiento. En cuanto a la evolución neurológica la paciente mostró leve mejoría de la marcha , movilizándose con ayuda de un instrumento. El diagnóstico final fue Anemia Perniciosa, Síndrome Neuroanémico con Polineuropatía e Hipotiroidismo Primario.

Se le dejó de tratamiento vitamina B12 1000 microgramos intramuscular cada 3 meses, control de vitamina B 12, levotiroxina 0,05 mg por día, imipramina 25 mg por día, atenolol 50 mg por día e hidroclorotiazida 25 mg por día.

## DISCUSIÓN

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de la carencia de cobalamina (vitamina B12). Se debe a la ausencia de factor intrínseco ya sea por atrofia de la mucosa gástrica o por la destrucción inmunitaria de las células parietales. Aunque es más frecuente en las personas del Norte de Europa, los estudios han reportado un aumento de la incidencia en la población negra y latinoamericana, afectando por igual a hombres que a mujeres. Es más frecuente en persona

mayores de 60 años y hasta un 1.9% de las personas mayores de 60 años tienen una anemia perniciosa subdiagnosticada.(6) La cobalamina no puede sintetizarse en el organismo por lo que debe ser aportada por medio de los alimentos de origen animal carne y productos lácteos. Las necesidades diarias mínimas de cianocobalamina son de 2 microgramos a 2,5 microgramos y de ácido fólico 100 microgramos por día en adultos. (3) La cobalamina es necesaria para dos importantes funciones bioquímicas: primero, la metilcobalamina es un cofactor en la transformación de homocisteína a metionina. El déficit de metilcobalamina conlleva a disminución de los niveles de metionina y a un aumento de los niveles de homocisteína que es neurotóxica y vasculotóxica. El déficit de metionina interfiere con el metabolismo del folato y éste está involucrado en la síntesis de purina el cual es necesario para la síntesis de ácido nucleico. Los defectos en la síntesis de ADN produce cambios megaloblásticos en la formación de las células de la serie roja. Segundo, la adenosilcobalamina es requerida para la conversión de metilmalonil coenzima A a succinil coenzima A. El déficit de adenosilcobalamina aumenta los niveles de metilmalonil coenzima A y con ello la incorporación patológica de ácidos grasos hacia los lípidos neuronales, que podría proveer una posible explicación de las ma-

nifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina B12.(1-2) A continuación se enumeran distintas entidades clínicas asociadas a deficiencia de cobalamina:

- descenso en la ingesta: dieta inadecuada o vegetarianos,
- alteraciones en la absorción: déficit de factor intrínseco en estómago por gastritis atrófica (anemia perniciosa), gastrectomías, déficit de enzimas pancreáticas,
- alteración del intestino delgado : sprue, enfermedad celíaca, enteritis regional, parasitosis y neoplasias,
- fármacos: colchicina, metformina, antibióticos, 5 - fluoracilo, bloqueadores H2,
- aumento de requerimientos: lactancia materna, embarazo,
- otros: déficit enzimáticos de cobalamina. ( 2-3-4-5 )

Las manifestaciones clínicas de la carencia de vitamina B 12 tiene repercusiones hematológicas, digestivas y neurológicas. Dentro de las manifestaciones hematológicas se deben casi siempre a la anemia, los síntomas pueden consistir en debilidad, vértigo, palpitations, angina y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Las manifestaciones digestivas incluye deficiencia en la renovación del epitelio gastrointestinal tales como lengua dolorosa, lisa, ardiente y rojo intenso, asociado a anorexia, pérdida de peso, diarrea y otros síntomas.(3). En cuanto a las manifes-

taciones neurológicas la más característica es la degeneración combinada subaguda o mielosis funicular que consiste en una desmielinización y degeneración axonal hasta muerte neuronal, en cuyo caso las lesiones son irreversibles.(2-3-4). Los signos y síntomas incluyen parestesias y pérdida de sensibilidad de los miembros, debilidad, ataxia, reflejos atenuados o exaltados, disminución de la propiocepción, trastornos de esfínteres, ataxia espástica, Romberg positivo, Babinski presente y alteraciones psiquiátricas que pueden ir desde cuadros depresivos o neuróticos hasta demencia. (2-3-5)

El diagnóstico de la deficiencia de vitamina B12 además de la clínica se basa en el hemograma, estudios bioquímicos, de la médula ósea y test específicos como autoanticuerpos contra células parietales, test de Schilling entre otros.(4) En el hemograma se encuentra anemia con niveles de hemoglobina disminuido y un volumen corpuscular medio elevado, puede haber trombocitopenia y leucopenia, los reticulocitos están bajos por alteración en la maduración de los precursores de la médula ósea. En sangre periférico se encuentra una marcada anisocitosis, poiquilocitosis, macrocitosis, puede verse la presencia de neutrófilos hipersegmentados.(3-4). Los niveles de cobalamina en suero están descendidos con niveles de ácido fólico

adecuados con lo cual se descarta la carencia de folatos, además hay aumento de la bilirrubina indirecta y de la deshidrogenasa láctica por la destrucción de los eritroblastos precursores.(4)

En la médula ósea se encuentra eritropoyesis ineficaz, cambios megaloblásticos e hiperplasia de la serie roja, con predominio de formas inmaduras y una relación mielóide - eritroide de 1: 1.(4) Existen enfermedades autoinmunes asociadas al déficit de cianocobalamina y más específicamente asociadas a la anemia perniciosa tales enfermedades incluyen: la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo 1, hipoparatiroidismo, miastenia gravis entre otras.(6)

El pilar terapéutico básico de toda carencia de cianocobalamina es el tratamiento sustitutivo además del tratamiento específico dirigido en caso de existir un proceso subyacente.(3) En este caso se presenta una paciente con un cuadro claro de manifestaciones hematológicas, neurológicas y del sistema digestivo asociadas al déficit de vitamina B 12. Se demostró una anemia moderada por hallazgos hematológicos en los exámenes de laboratorio, frotis de sangre periférica y análisis de la médula ósea. Las parestesias y la debilidad en miembros inferiores presentadas por la paciente manifestaciones de la neuropatía periférica, así como las alteraciones en la

propiocepción, marcha atáxica, que traducen lesiones a nivel del cordón espinal, columna posterior y lateral de médula, dadas por la deficiencia de vitamina B 12 denominada degeneración subaguda combinada. La glositis encontrada en la paciente es una de las muestras clínicas de afección en el sistema digestivo ya que el déficit de vitamina B12 compromete la renovación epitelial digestiva. Asimismo se diagnosticó una gastritis crónica atrófica en cuerpo y fondo, entidad relacionada a la anemia perniciosa, en la que el factor intrínseco secretado por las células parietales está ausente y con ello la disminución de los niveles de vitamina B12. Se ha mencionado en la literatura la asociación de anemia perniciosa con endocrinopatías y enfermedades autoinmunes, ya que estos pacientes pueden tener anticuerpos circulantes anormales relacionados con su enfermedad: un 90% puede tener anticuerpos contra las células parietales gástricas y un 60% contra el factor intrínseco (3). En la paciente se encontró un hipotiroidismo primario con anticuerpos antitiroideos negativos, que no descartaría la posibilidad de estar en la fase hipotiroidea de un tiroiditis autoinmune. A pesar que los anticuerpos contra las células parietales fueron negativos, no se excluye como causa de la anemia perniciosa de la paciente los anticuerpos contra las células parietales, ya que hasta un 10% de los pa-

cientes pueden no detectarse en la serología, ya sea por la desaparición del antígeno, falla en la producción del anticuerpo o complejo antígeno anticuerpo no circulante. Los hallazgos clínicos encontrados en la paciente, permitieron hacer el diagnóstico de anemia perniciosa.

## RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente femenina de 40 años, portadora de hipertensión arterial y depresión en tratamiento, que presentó un cuadro de neuropatía periférica mixta, glositis, gastritis crónica atrófica, anemia macrocítica e hipotiroidismo primario asociado a un déficit de vitamina B 12, como parte de una anemia perniciosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adcock S, Meknighl J. Cobalamin pseudodeficiency due to a transcobalamin 1 deficiency. *Southern Medical Journal*. 2002; 95(9): 1060-1062.
2. Dharmarajan T, Adiga G, Norkus E. Vitamin B 12 deficiency: Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics*. 2003; 58(3): 30-38.
3. Isselbacher K. et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, 2001. Páginas 798-804
4. San Miguel J, Sánchez F. *Cuestiones en Hematología*. Editorial Harcourt Brace. España, 1998. Páginas 23-27
5. Stein J. et al. *Medicina Interna*. Editorial Salvat. España, 1998. Páginas 1078-1082
6. Toh B, van Driel I, Gleeson P. Pernicious Anemia. *New England Journal of Medicine*. November 1997; 337(20):1441-1448.