

Historia Clínica

SECCIÓN A CARGO DE ELIZABETH Y. SAPIA^e

MARTINA RETA DE URQUIZA^b, GIULIANO SAN VITALE^c, MAYRA LORENA PITÓN^d, PILAR TORTEROLA^e

DATOS PERSONALES

Nombre y Apellido: S A.

Edad: 11 años.

Motivo de consulta: Astenia, pérdida de peso, vómitos y diarrea.

Motivo de internación: Sospecha de enfermedad onco-hematológica.

Enfermedad actual

Niña de 11 años de edad, que concurre al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, por anemia con requerimiento transfusional. Consultó en el Departamento de Urgencias del mismo Hospital por astenia, anorexia, y pérdida de peso de 10 kg, en los últimos 4 meses. Refería diarrea y vómitos intermitentes del mismo tiempo de evolución. Durante la anamnesis, se detectó dieta vegetariana desde los 8 años. Negaba fiebre, sudoración nocturna u otra sintomatología.

A su ingreso a Urgencias, se la valoró en regular estado general, con palidez cutánea mucosa, por lo que se realizaron estudios de laboratorio donde se constató hemograma con pancitopenia, con LDH aumentada. Con dichos hallazgos, se internó como sospecha de enfermedad onco hematológica.

Antecedentes personales

- Nacida de término, peso adecuado para edad gestacional. Sin antecedentes perinatológicos de relevancia.
- Internación a los 2 años de edad por anemia aguda con requerimiento transfusional.
- Alimentación: Vegetariana desde los 8 años.

Examen Físico

Paciente en regular estado general, lúcida, clínica y hemodinámicamente compensada. Palidez cutánea mucosa. Normohidratada. Taquicardia (FC 120 latidos por minuto), con soplo sistólico 2/6 con irradiación a dorso. Eupneica, buena entrada de aire bilateral. Abdomen blando depresible indoloro, sin hepatoesplenomegalia. Sin adenopatías.

Exámenes complementarios

- Hemograma: GB 3000/mm³ (NS 25 %/L 70 %/M 3 %), Hemoglobina 5 gr/dl, Hematocrito 16 %, Plaquetas 140 000/mm³. Índices hematimétricos: VCM 95 fl HCM 32 pg CHCM 34 mg/dl. Frotis: formas de hemólisis, dacriocitos, esquistocitos.
- Química: Urea 17 mg/dl, Glucosa 92 mg/dl, Ácido úrico 4,3 mg/dl, Creatinina 0,37 mg/dl, Bilirrubina total 1,39 mg/dl, Bilirrubina directa 0,45 mg/dl GOT 101 U/l, GPT 43 U/l, Proteínas totales 6,5 g/dl, Albúmina 4,5 g/dl, PCR 0,5 mg/l, LDH 5087 U/l.
- Estado ácido base con ionograma: pH 7,41/pCO₂ 44 mm Hg/Bic 29 mEq/l. Na⁺ 141 mEq/l, K⁺ 3,9 mEq/l, Cl 107 mEq/l.
- Coagulograma: TP 78 % KPTT 39 segundos.
- Radiografía de tórax: dentro de límites normales.
- Ecografía abdomino-renal: Aislados ganglios linfáticos mesentéricos en límite superior normal de diámetro anteroposterior (4mm).
- Prueba de Coombs directa: negativa.

Diagnósticos diferenciales

- Anemia hemolítica no autoinmune.
- Enfermedad hemato oncológica.
- Déficit de Vitamina B12, secundaria a dieta carential.

EVOLUCIÓN

Paciente que ingresa a unidad de internación con sospecha de enfermedad onco-hematológica, presentando pancitopenia, LDH aumentada,

a. Médica pediatra de planta. Unidad 8. HNRG.

b. Residente de 3° año. Clínica pediátrica. Hospital Rivadavia.

c. Residente de 3° año. Clínica pediátrica. HNRG.

d. Residente de 4° año. Clínica pediátrica. HNRG.

e. Jefa de residentes. Clínica Pediátrica. HNRG.

y pérdida de peso. Se realizó nuevo hemograma, donde se observaron formas eritrocitarias compatibles con anemia megaloblástica (*Figura 1*). Con este hallazgo se solicitó dosaje de homocisteína: 72 mmol/lit (elevada), y dosaje de vitamina B12 <125 pg/ml (VN: 190-660 pg/ml).

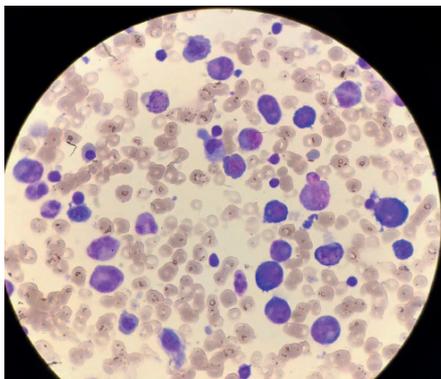
En virtud del cuadro clínico y resultados de los análisis complementarios, se planteó el diagnóstico de anemia megaloblástica secundaria a déficit de vitamina B12. Como causa etiológica del déficit, dado los antecedentes de la paciente, se plantearon como diagnósticos diferenciales: etiología carencial, por dieta vegetariana, síndrome de malabsorción o causa genética.

Para descartar síndrome malabsortivo, secundario a enfermedad celíaca, se solicitaron anticuerpos: IgA total, IgG e IgA anti endomisio, IgA anti gliadina y ANCA c, ANCA p, todos dentro de límites normales. Para excluir etiología infecciosa gastrointestinal del cuadro, se realizó además coprocultivo y coproparasitológico negativos.

Durante la internación, se recabaron antecedentes previos de la paciente: se constató internación a los 2 años de edad, por anemia con requerimiento transfusional, presentando como diagnóstico al egreso: anemia megaloblástica secundaria a déficit de vitamina B12, asociada a proteinuria. En ese momento realizó tratamiento sustitutivo con vitamina B12, interrumpiendo posteriormente el seguimiento médico y el tratamiento.

En virtud de estos antecedentes se solicitó una nueva orina de 24 horas informando proteinuria leve y dosaje de vitamina D: 55 nmol/L (<20 ng/ml:

Figura 1. Frotis, se observa policromatofilia, anisocitosis con glóbulos rojos con macrocitosis, y leve hipocromía



Imágenes aportadas por el Servicio de Hematología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

deficiencia; 20-29 ng/ml: insuficiencia; >30: suficiencia).

Con estos hallazgos se planteó como diagnóstico presuntivo: Síndrome de Imerslund-Grasbeck (anemia megaloblástica juvenil), que se caracteriza por pancitopenia por déficit de vitamina B12, malabsorción y proteinuria. El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de la detección de las mutaciones genéticas asociadas a la enfermedad, no disponible en nuestro país.

La paciente permaneció internada, con requerimiento transfusional (recibió 2 transfusiones de glóbulos rojos desplasmatisados a 10 ml/kg) durante las primeras 48 horas, inició tratamiento con Vitamina B12 parenteral, y suplemento con vitamina D, mejorando los parámetros hematológicos. Por lo que se otorgó egreso hospitalario, con controles posteriores en servicios de hematología, gastroenterología y nefrología.

DISCUSIÓN

La anemia megaloblástica es una manifestación de un defecto en la síntesis de ADN, que compromete a todas las células del organismo con capacidad proliferativa. La síntesis defectuosa de ADN conduce a la activación de la apoptosis y a la hemólisis (intra y extramedular) causantes de la hematopoyesis inefectiva y del acortamiento en la supervivencia eritrocitaria propios de esta afección.¹

Las causas más frecuentes de megaloblastosis son las alteraciones metabólicas de la vitamina B12 y de los folatos. La anemia megaloblástica puede ser adquirida o congénita, siendo más frecuente la primera (*Tabla 1*).² Los defectos primarios son mutaciones y polimorfismos genéticos (*Tabla 2*), la mayoría de los pacientes presentan manifestaciones hematológicas y/o neurológicas en la infancia, aunque algunos se diagnostican en la adolescencia o en la edad adulta.³

El síndrome de Imerslund Grasbeck es un raro desorden genético, de herencia autosómica recesiva caracterizado por la deficiencia de vitamina B12, proteinuria e hipovitaminosis D.⁴ El mismo se manifiesta secundario a malabsorción selectiva de la vitamina B12 desencadenado por mutación de la cubilina (CUBN) y amnionless (AMN), subunidades que componen al receptor ileal de la vitamina B12 y que al mismo tiempo participan de la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular a nivel del túbulo proximal renal.⁵ Por este motivo se produce una falta de reabsorción de dichas



Tabla 1. Causas de megaloblastosis

Niños	Aporte insuficiente (comúnmente folatos) Mala absorción (enfermedad celíaca) Parasitosis: <i>Diphyllobothrium latum</i> (deficiencia de vit B12) Genéticas
Embarazadas (*)	Aumento de demanda Aporte insuficiente Mala absorción-Parasitosis Utilización de medicamentos (trimetoprima/sulfametoxazol, etc.) Vegetarianismo estricto (deficiencia de B12)
Adultos	Aporte insuficiente (folato comúnmente) Interferencia metabólica (medicamentos, quimioterapia) Anemia perniciosa (FI/vit. B12) Consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones (vit. B12) Enfermedades crónicas y cirugías del ap. digestivo-Parasitosis
Adultos añosos	Aporte insuficiente (deficiencia de folato más frecuente) Gastritis crónica atrófica (deficiencia de B12 por falta de factor intrínseco)

(*) La deficiencia de folato en el primer mes del embarazo pueda ser causa de defectos en el cierre del tubo neural del feto.

Fuente: Chiappe G. Guía Anemias. Sociedad Argentina de Hematología 2012.

Tabla 2. Causas genéticas de megaloblastosis

- * Factor Intrínseco gástrico (GIF)
 - * Síndrome de Imerslund-Gräsbeck (CUBN y AMN)
 - * Transcobalamina (TC II)
 - * Haptocorrina I (HC I)
 - * Cob(II)alamina (cbIA)
 - * Adenosilcobalamin transferasa (cbIB)
 - * Cob(III)alamina (cbIC, cbID)
 - * Metionina sintetasa (cbIG)
 - * Metionina sintetasa reductasa (cbIE)
 - * Metilene tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
 - * Glutamato carboxipeptidasa II (mal absorción de folato)
- Transportador de folato reducido (PCFT) Formiminoglutámico transferasa

Fuente: Chiappe G. Guía Anemias. Sociedad Argentina de Hematología 2012.²

proteínas, que genera en consecuencia, proteinuria no significativa sin compromiso de función renal a largo plazo. Por otro lado, también repercute en la reabsorción de la 25 hidroxivitamina D y se ve afectada la función de los enterocitos por la deficiencia de cobalamina, causando malabsorción secundaria.⁶

La edad de presentación varía desde lactantes a adolescentes. Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas inespecíficos como alteración del crecimiento, infecciones recurrentes respiratorias o gastrointestinales, palidez y fatiga. Las manifestaciones neurológicas características de estar presentes, son más leves que en otras causas de anemia megaloblástica.⁷

El tratamiento consiste en la suplementación de vitamina B12 y el pronóstico, una vez alcanzado valores normales, es excelente, con resolución de las manifestaciones clínicas.⁸

CONCLUSIÓN

Ante un paciente con pancitopenia y pérdida de peso, se debe realizar un enfoque clínico integral, no solo apuntando al diagnóstico de enfermedades onco-hematológicas.

Por otra parte, si bien el síndrome de Imerslund-Grasbeck es una enfermedad de muy baja prevalencia, debemos conocerla y considerarla como diagnóstico diferencial en los niños con anemia megaloblástica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Research* 2006; 4(3):236-41.
2. Chiappe G, Crisp R, Aixalá M, et al. Anemias. Sociedad Argentina de Hematología 2012. Consultado en http://sah.org.ar/docs/1-78-SAH_GUIA2012_Aнемia.pdf.
3. Musso AM. Anemia Megaloblástica. *Hematología* 1998; 2(1):31-4.
4. Gurlek Gokcebay D, Akpınar Tekgunduz S, Cavdarli B. Imerslund-Gräsbeck Syndrome presenting with microangiopathic hemolytic anemia in a child. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(6):103880.
5. Aparicio López C, de Lucas Collantes C, Jimenez F, et al. Síndrome de Imerslund-Gräsbeck: anemia megaloblástica con proteinuria. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(2):e62-3.
6. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:17.
7. Gräsbeck R, Gordin R, Kantero I, et al: Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. *Acta Med Scand* 1960; 167(4):289-96.
8. Brada N, Gordon MM, Wen J, et al. Transfer of cobalamin from intrinsic factor to transcobalamin II. *J Nutr Biochem* 2001; 12:200-6.