



Reporte de caso

Paciente con anemia perniciosa y cambios comportamentales

A patient with behavioral alterations due to pernicious anemia

Carlos Fernando Gómez MD^a
Camilo Uhia MD^a
Francisco González MD^b
Jorge Russi MD^c
Oscar Sáenz MD^d

^aMedicina Interna, Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara. Bogotá DC, Colombia.

^bFarmacología, Bioeticista Hospital Santa Clara; Universidad El Bosque. Bogotá DC, Colombia.

^cMedicina Interna, Neumólogo Universidad El Bosque, Hospital Santa Clara. Coordinador Servicio de Urgencias. Bogotá DC, Colombia.

^dMedicina Interna. Epidemiólogo Universidad San Martín. Hospital Santa Clara, Universidad El Bosque. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

La anemia perniciosa es una patología hematológica caracterizada por anemia con volumen corpuscular medio alto, secundaria a la incapacidad del organismo para absorber la vitamina B12 por deficiencia de factor intrínseco. Se puede deber a la destrucción de las células parietales o la presencia de anticuerpos contra este factor, disminuyendo los valores séricos de cianocobalamina y alterando la síntesis de ADN y ARN. Dado que compromete las 3 líneas celulares, pueden tener variedad de síntomas clínicos. Las principales manifestaciones se dan en los sistemas nervioso central, periférico y gastrointestinal. El diagnóstico se basa en el hallazgo de cifras bajas cianocobalamina, anormalidades de la mucosa gástrica por atrofia, la cual debe confirmarse con biopsia. Se describe el caso de una paciente de 68 años de edad con cambios de comportamiento en sus funciones cognitivas, hemograma con evidencia de pancitopenia con anemia, volumen corpuscular medio elevado, así como niveles bajos de vitamina B12 y una endoscopia que mostraba gastritis eritematosa crónica atrófica. Se inicia suplencia con vitamina B12 con posterior recuperación completa de sus funciones cognitivas y cambios comportamentales.

Palabras clave: anemia perniciosa, vitamina B12, macrocitosis, factor intrínseco.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: noviembre 28 de 2018
Fecha aceptado: julio 19 de 2019

Autor para correspondencia:
Dr. Carlos Fernando Gómez
carlosfernandogomezc@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.219

ABSTRACT

Pernicious anemia is a hematologic condition characterized by anemia with an increased mean corpuscular volume, secondary to impaired vitamin B12 absorption due to lack of intrinsic factor. It may be associated with the destruction of parietal gastric cells or the presence of anti-intrinsic factor antibodies which generates decreased serum levels of cyanocobalamin and impair DNA and RNA synthesis. Given it involves the three cell lines it may have a varied symptomatology. Main manifestations are seen in the central and peripheral nervous system and gastrointestinal system. Diagnosis is based on finding low cyanocobalamin serum levels, associated with gastric mucosa anomalies due to atrophic gastritis, which must be confirmed by a biopsy. A case is described in a 68 year old female patient with behavioral alterations and cognitive impairment. Hemogram showed pancytopenia and anemia, increased mean corpuscular volume, as well as decreased serum vitamin B12 level and an endoscopy evidenced chronic erythematous atrophic gastritis. She received vitamin B12 therapy with full cognitive recovery and reversal of behavioral alterations.

Key words: pernicious anemia, vitamin B12, macrocytosis, intrinsic factor

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La denominada anemia perniciosa es un trastorno hematológico caracterizado por anemia con volumen corpuscular medio alto, secundario a la incapacidad del cuerpo de absorber vitamina B 12 por la deficiencia de factor intrínseco, causado por la destrucción de las células parietales de la mucosa gástrica o por anticuerpos que bloquean el factor intrínseco.¹ Las manifestaciones clínicas son amplias pero se limitan al compromiso de la médula ósea, sistema nervioso y síntomas gastrointestinales.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 68 años de edad quien consultó por cuadro clínico de cerca de ocho meses de evolución consistente en cambios del comportamiento dado por agresividad, taquialia y agitación psicomotora, asociadas con deterioro progresivo de funciones cognitivas. Al momento de la consulta cursaba con depresión e ideas suicidas. Indica tiempo de evolución similar de astenia, adinamia y palidez mucocutánea. Paciente sin antecedentes de importancia ni hallazgos anormales al examen físico. Se interconsultó al servicio de psiquiatría quienes realizaron prueba minimental con resultado 8/30, pero dado el tiempo de evolución se decidió iniciar estudios de cuadro demencial y hospitalizar por alto riesgo de suicidio. Se tomaron paraclínicos los cuales evidenciaron pancitopenia, volumen corpuscular medio sobre el límite superior normal 108.4 fL. La función renal, el perfil y el TAC simple de cráneo sin anormalidades. En este momento se planteó el diagnóstico de anemia megaloblástica y posible anemia perniciosa. Se solicitaron niveles de vitamina B 12 y se

practicó endoscopia de vías digestivas altas que mostró gastritis eritematosa crónica atrófica; se tomaron biopsias para estudio por patología que confirmaron una gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal focal, *Helicobacter pylori* negativo. Los niveles de vitamina B12 son de 105.1 VR (240 – 900). Así se estableció el diagnóstico de anemia perniciosa y se inició suplencia con vitamina B12 con mejoría de la sintomatología.

EPIDEMIOLOGIA

La macrocitosis ocurre hasta en 3% de la población mundial, pero la debida a deficiencia de vitamina B12 se ha determinado en promedio en 20% de los pacientes, encontrándose en algunas regiones hasta 60%, con un aumento de su frecuencia en mayores de 60 años.² Es más común en mujeres con una relación 2:1³ y se observa una asociación de la anemia perniciosa con otras patologías autoinmunes como la tiroiditis autoinmune y la diabetes mellitus tipo 1.⁴

FISIOPATOLOGÍA

La base de la fisiopatología de la anemia perniciosa es la disminución del factor intrínseco que permite a nivel del íleon terminal la absorción de la vitamina B12 también llamada cianocobalamina,¹ al facilitar la interiorización en las células íleales y unirse con receptores de factor intrínseco.^{4,5} Es así como existen 2 mecanismos por los que la absorción de la vitamina B12 se ve afectada. Primero hay una destrucción de las células parietales productoras del factor disminuyendo la concentración y por ende su

efecto. O existen anticuerpos contra el factor intrínseco bloqueando la unión de este con su receptor, alterando la interiorización de la cianocobalamina dentro de las células del ileon terminal.⁴ La consecuencia de esto es la disminución de los niveles séricos de cianocobalamina, alterándose la síntesis de DNA y RNA ya que es un cofactor en la síntesis de los ácidos nucleicos. Las células durante el ciclo celular no son capaces de pasar de la fase S a la fase M, perpetuando la síntesis de proteínas del citoplasma causando así la macrocitosis, lo cual se traduce en una disociación núcleo-citoplasmática y una alteración de la cantidad celular de los órganos comprometidos.⁶ El mayor efecto de esto se ven en los sistemas que tienen alta tasa mitótica como la piel, la médula ósea y el tracto gastrointestinal.⁷

En relación con la destrucción de las células parietales gástricas se ha dilucidado que es secundaria al componente autoinmune, se han detectado anticuerpos contra la bomba H/K ATPasa⁸ de las células gástricas, generando destrucción de estas y atrofia de la mucosa gástrica. Por otra parte se ha evidenciado que la infección crónica por *Helicobacter pylori* y su relación con atrofia gástrica también tiene un papel importante en la patogenia de la anemia perniciosa.⁹ Este componente autoinmune es dependiente de linfocitos T y B debido a una activación aberrante de estos induciendo la producción de anticuerpos. Se ha logrado determinar que hay una relación entre el HLA DR y HLA DQ,¹⁰ y esta activación anómala de los linfocitos T que a su vez se ha relacionado con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, la diabetes mellitus tipo 1 y el vitíligo.

Por otra parte la pérdida de mucosa gástrica por patologías gastrointestinales que han requerido manejo quirúrgico como una gastrectomía total o la resección del íleon, son causantes de esta patología y son pacientes que requieren la suplencia de la vitamina de por vida. Por último, patologías que causan malabsorción como la insuficiencia pancreática crónica o el sobrecrecimiento bacteriano pueden ser desencadenantes.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la anemia perniciosa están en relación con los órganos que tienen células con alta tasa de mitosis. Es así como uno de los más importantes es la médula ósea. La alteración en la síntesis de DNA y de RNA y la disminución del número celular se va a caracterizar por compromiso de las 3 líneas celulares (anemia - leucopenia - trombocitopenia), causando síntomas de cada déficit celular como es astenia, adinamia, palidez mucocutánea, palpitations, dolor torácico en pacientes con anormalidades coronarias y petequias.⁴ Es característico en algunos casos el tinte icterico debido a una hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta por hematópoyesis ineficaz, que se traduce en una hemólisis intramedular. En los eritrocitos es característica la macrocitosis y en los neutrófilos la hipersegmentación en el frotis de sangre periférica por la

disociación núcleo-citoplasmática que se explicó antes¹¹ (figura 1). A nivel gastrointestinal puede cursar con dolor abdominal indicativo de dispepsia y por la alteración del epitelio gastrointestinal es importante el compromiso a nivel de la lengua produciendo glositis.^{2,12} En ocasiones los pacientes pueden desarrollar malabsorción secundaria al compromiso de las vellosidades intestinales.

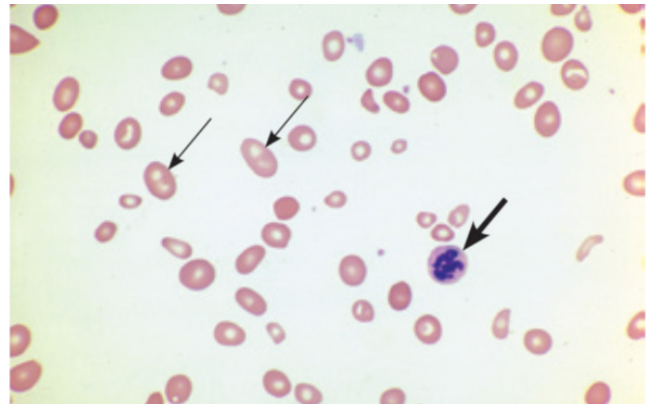


Figura 1. Se pueden observar los macro-ovocitos y los neutrófilos con núcleo hipersegmentados característico de la deficiencia de cianocobalamina.
(Tomado de Am Fam Physician.2009; 79(3):203-8)

Otro de los órganos comprometidos es el sistema nervioso tanto central dado por deterioro cognoscitivo, comportamental y en ocasiones episodios psicóticos, como periférico por el compromiso de los cordones laterales de la médula espinal y del cerebelo, ocasionando ataxia y alteraciones de la sensibilidad superficial. Estas anormalidades están mediadas por la alteración de la mielinización ocasionando la muerte neuronal.⁶

Como la anemia perniciosa tiene relación con otras enfermedades autoinmunes el paciente puede cursar con sintomatología de dichas patologías como hipotiroidismo y diabetes mellitus.¹⁰

ENFOQUE DE LA MACROCIOSIS

Dentro del estudio de la macrocitosis existen causas megaloblásticas y no megaloblásticas,^{13,14} las cuales se describen en la **tabla 1**. Para diferenciar estos dos tipos solo es necesario un frotis de sangre periférica, el cual mostrará neutrófilos hipersegmentados y eritrocitos macrocíticos ovalados en megaloblastosis y estarán ausentes en la no megaloblástica, todo esto acompañado de un recuento de reticulocitos que indicará si nos enfrentamos a una anemia regenerativa o arregenerativa. Se considera necesario dentro del estudio de la macrocitosis con anemia arregenerativa la toma de niveles de vitamina B12 junto valores de homocisteína y ácido metilmalónico, ya que según el resultado podremos enfocar de mejor manera la patología del paciente.^{14,15} En caso de que los niveles de vitamina B12 no sean anormales al combinarlos

Tabla 1. Causas de macrocitosis con y sin megaloblastosis

Macrocitosis megaloblástica (déficit de folato o de vitamina B12):
1. Atrofia gástrica
2. Síndrome de malabsorción
3. Tratamiento antiretroviral
4. Anticonvulsivantes
Macrocitosis no megaloblástica:
1. Abuso de alcohol
2. Mielodisplasias
3. Hipotiroidismo
4. Hepatopatías
5. Hemólisis
6. Esplenectomía
7. EPOC

Adaptado de Am Fam Physician.2009; 79(3):203-8.

con los de homocisteína y ácido metilmalónico, aumenta la probabilidad diagnóstica; si los niveles de AMM y homocisteína están altos la megaloblastosis es secundaria a déficit de vitamina B12, cuando son normales la causa es una deficiencia de ácido fólico y se considerará además el estudio de la médula ósea ya que podríamos estar frente a un trastorno mielodisplásico (**figura 2**).

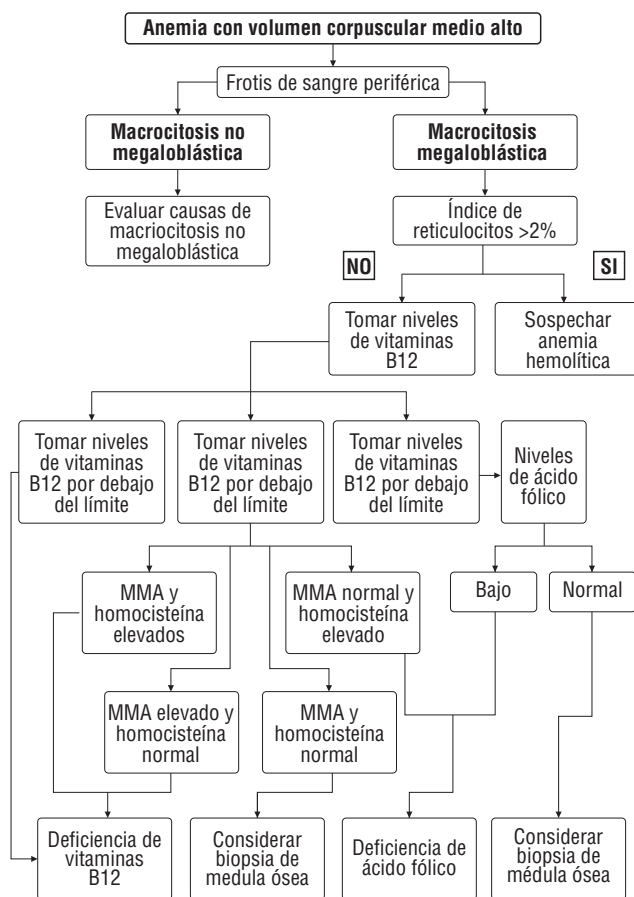


Figura 2. Enfoque diagnóstico de la macrocitosis. Joyce kaferle MD, Cheryl e. Strzoda MD. Evaluation of Macrocytosis. Am Fam Physician.2009; 79(3):203-8.

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA PERNICIOSOSA

Para el diagnóstico de anemia perniciosa se debe documentar el nivel sérico bajo de cianocobalamina asociado con anomalías de la mucosa gástrica determinada por atrofia, la cual debe confirmarse con biopsia (**figura 3**). Serológicamente también es posible determinar la atrofia por medio de la medición de niveles de pepsinógeno y gastrina.¹⁶ Hace algún tiempo se consideraba que la deficiencia del factor intrínseco podía establecerse por medio de la prueba de Schilling, pero se ha demostrado que es obsoleta.¹⁷ Dentro del arsenal diagnóstico contamos también con la identificación de los anticuerpos contra el factor intrínseco y contra células parietales por medio de ELISA, cuya sensibilidad para los primeros es 81% y especificidad 90%, y para los segundos sensibilidad 37% y especificidad 100%.¹⁸

Es importante detectar la infección por *H. pylori* ya que hay 2 vías para explicar la malabsorción de vitamina B12, la primera es la atrofia gástrica con destrucción de las células parietales secundaria a inflamación crónica de la mucosa y la segunda es la presencia del microorganismo que interfiere con la absorción de cianocobalamina de manera directa.¹⁹

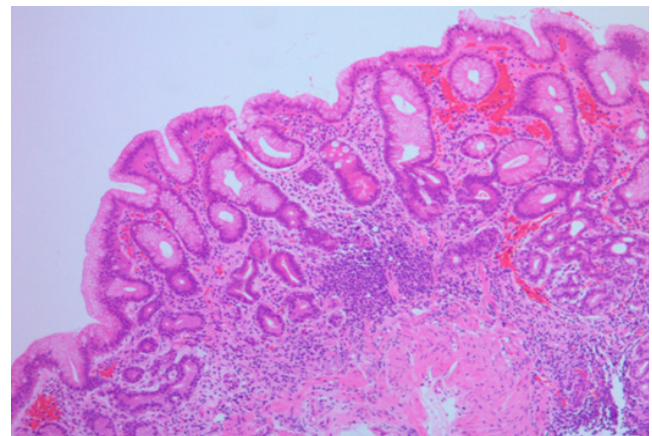


Figura 3. Tinción con hematoxilina eosina de mucosa gástrica donde se observa gastritis atrófica y metaplasia intestinal.

TRATAMIENTO

Está dirigido a recuperar los niveles de vitamina B12 y mantener normales los de hierro sérico de ácido fólico. La mejor forma de lograrlo es con la aplicación diaria de 1 mg de vitamina B12 intramuscular por 7 días, seguida de 1 dosis cada semana por 1 mes para llenar los depósitos y después 1 dosis mensual de por vida para mantener los niveles.²⁰ No se recomienda el tratamiento solo con ácido fólico, ya que podemos enmascarar las anomalías hematológicas pero no los daños neurológicos. Se prefiere el tratamiento parenteral sobre el enteral debido a la misma fisiopatología de la enfermedad.

La evolución se controlará mediante monitorización con cuadros hemáticos, valores de ácido fólico, ferritina y hierro cada 3 a 6 meses. Es importante recordar que la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa es del 0.1% al 0.5% al año,¹ motivo por el cual hay que establecer vigilancia endoscópica cada 5 años si existe hiperplasia de la mucosa gástrica y cada 2 a 4 años si el paciente ya tiene atrofia.¹

CONCLUSIÓN

La anemia perniciosa es una patología importante que abarca una amplia variedad de síntomas y compromiso de distintos órganos, en especial a nivel del sistema nervioso, en donde algunos pacientes pueden cursar con alteraciones cognoscitivas y de la percepción. Es así como el estudio debe ser completo para llegar a un diagnóstico correcto. Aunque el tratamiento es sencillo, hay que estar atentos a las complicaciones en especial el cáncer gástrico y las secuelas neurológicas.

REFERENCIAS

- Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15(41):5121-8.
- Contreras ERJ, Vallejo R, Zúñiga L. Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico. *Rev Col Gastroenterol*. 2008;23(1):83-8.
- Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ*. 1997;314 (7078):430-3.
- van Driel IR, Tu E, Gleeson PA. Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases (Fifth Edition)*. Boston: Academic Press; 1998. p. 619-31.
- Feldman M, Lee EL. Gastritis and other gastropathies. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 810-27
- Romero J SC, Sánchez C, Acosta L. Anemia Megaloblastica: Revisión bibliográfica. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2008;177:17-21.
- Mtvarelidze ZG, Kvezereli-Kopadze AN, Kvezereli-Kopadze MA. [Megaloblastic-vitamin B12 deficiency anemia in childhood]. *Georgian Med News*. 2009;170:57-60.
- D'Elis MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete G. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med*. 2004;10(7):316-23.
- Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+, K+ --adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198(8):1147-56.
- Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, De Jager PL, Goyette P, Plenge RM, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS genet*. 2008;4(4):e1000024.
- Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999;15(3):159-74.
- Tosetti C, Stanghellini V, Tucci A, Poli L, Salvioli B, Biasco G, et al. Gastric emptying and dyspeptic symptoms in patients with nonautoimmune fundic atrophic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2000;45(2):252-7.
- Seppä K, Heinilä K, Sillanaukee P, Saarni M. Evaluation of macrocytosis by general practitioners. *J Stud Alcohol*. 1996;57(1):97-100.
- Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009;79(3):203-8.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96(3):239-46.
- Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):885-91.
- Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(6):518-24. doi: 10.1007/s11894-011-0225-5
- Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8):2071-9. doi: 10.1038/ajg.2009.231
- Carmel R, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and food-cobalamin malabsorption. *Dig Dis Sci* 1994;39(2):309-14.
- Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(2):144-50.