

Pseudo-Microangiopatía Trombótica relacionada a deficiencia de vitamina B12 (Síndrome de Moschcowitz): Reporte de un caso

Pseudo-Thrombotic Microangiopathy related to vitamin B12 deficiency (Moschcowitz's syndrome): Case report

Ledesma P., Gimenez V., Martinez M., Alba L., Costa A.

Servicio de Hematología. Hospital de Niños Sor María Ludovica.

ledesmapab@yahoo.com.ar

COORDINADORAS: Paola Ochoa, Adriana Vitriu

Fecha de recepción: 20/04/2014

Fecha de aprobación: 02/05/2014



ATENEO
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 169-173
Mayo - Agosto 2014

Resumen

La Anemia Megaloblástica es comúnmente sospechada en el contexto de malnutrición y reconocida por marcadores morfológicos clásicos.

Las manifestaciones hematológicas de la Anemia Megaloblástica en pediatría, pueden incluir desde hallazgos de laboratorio asintomáticos hasta formas graves, amenazantes para la vida.

Presentamos un caso clínico con el objetivo de ilustrar una forma muy poco habitual, pero severa, de presentación de Anemia Megaloblástica en asociación con pseudo microangiopatía trombótica (Síndrome de Moschcowitz). Esta entidad simula otras enfermedades hematológicas graves y no suele presentar los hallazgos hematológicos clásicos del déficit de vitamina B12 que inducen la sospecha inicial.

La paciente recibió tratamiento dirigido a la deficiencia de cobalamina sin requerimiento de terapias agresivas ni estudios complementarios costosos, con inmediata resolución del cuadro al poco tiempo de iniciado.

Palabras clave: Vitamina B12, anemia megaloblástica, pseudo microangiopatía trombótica.

Abstract

Megaloblastic anemia is commonly suspected in the context of malnutrition and recognized by classical morphological markers.

The hematologic manifestations of pediatric megaloblastic anemia, may range from asymptomatic laboratory findings to severe, life-threatening forms.

We report a case in order to illustrate a very unusual shape, but severe megaloblastic anemia presentation in association with pseudo thrombotic microangiopathy (Moschcowitz Syndrome). This entity mimics other serious blood diseases but not usually present the classic vitamin B12 deficiency's hematologic findings which induces the initial suspicion.

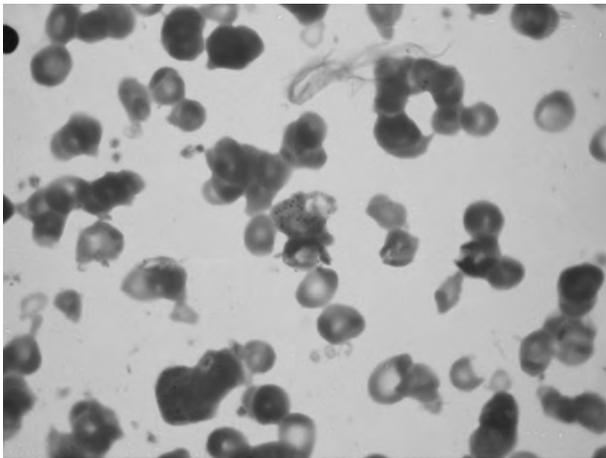
The patient received treatment directed to cobalamin deficiency, without requiring aggressive therapies or costly complementary studies; and shows immediate resolution of symptoms.

Keywords: Vitamin B12, megaloblastic anemia, pseudo thrombotic microangiopathy.

Introducción

La vitamina B12 está presente en los alimentos proteicos de origen animal y su absorción es compleja. Entre los mecanismos usualmente identificados como causantes de estados megaloblásticos se incluyen la utilización deficitaria o defectuosa de la vitamina B12 o del ácido fólico y fármacos citotóxicos que alteran la síntesis de ADN, entre otros.⁽¹⁾

Las manifestaciones hematológicas de la Anemia Megaloblástica en pediatría pueden incluir desde hallazgos de laboratorio asintomáticos hasta formas graves, amenazantes para la vida, como pancitopenia, anemia severa, anemia hemolítica, entre otros. La pseudo-microangiopatía trombótica relacionada a déficit de cobalamina, referida en la literatura como Síndrome de Moschowitz, es una forma de presentación grave y extremadamente poco habitual de anemia megaloblástica siendo de difícil diagnóstico si no hay datos que induzcan su sospecha.^(2,3,4)



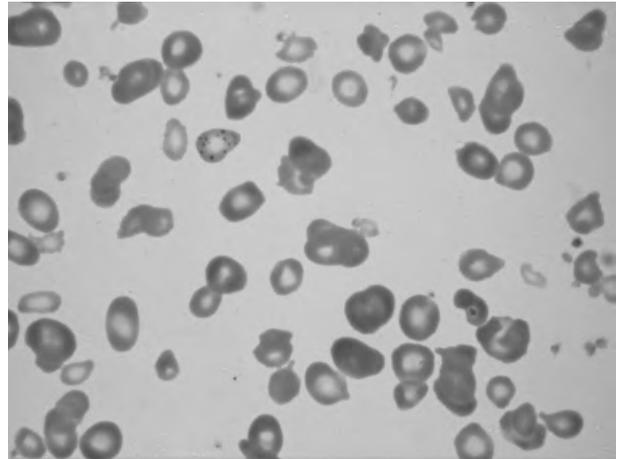
Reportamos un caso de pseudo microangiopatía trombótica relacionada a déficit de vitamina B12 en una lactante con Síndrome de Down.

La evaluación e interpretación de los hallazgos hematológicos, tanto morfológicos como bioquímicos, permitió excluir una enfermedad hematológica maligna sospechada inicialmente.

La paciente recibió tratamiento suplementario dirigido, con resolución inmediata y sostenida, tanto clínica como hematológica.

Caso Clínico

Paciente femenino de 15 meses de edad, con síndrome de Down, que ingresa a nuestro hospital por decaimiento de 6 días de evolución y 2 registros febriles, en regular estado general, con palidez generalizada y leve cuadro de vías aéreas superiores, conjuntivitis bilateral, petequias y hematomas en rostro y miembros.



Figuras 1 y 2. Estudio hematológico de sangre periférica a 100x (teñido con May-Grünwald y Giemsa) en el que se observa anisopoikilocitosis, punteado basófilo, esferocitos y esquistocitos.

En el Estudio Hematológico se observó presencia de anisopoikilocitosis, punteado basófilo, esferocitos, macroovalocitos y esquistocitos (**Figuras 1 y 2**).

GB: $6.3 \times 10^9/L$ (N 26% L 74%)

GR: $2.58 \times 10^{12}/L$ HTO: 13%

Hb: 4,2gr/dl ADE: 30,5%

Rto.plaquetario: $16 \times 10^9/L$ Retic:1.7%

Reticulocitos corregidos al HTO: 0.61%

De los parámetros bioquímicos restantes se destaca:

LDH: 6546 UI/L Bil. T: 1,54mg% D:1,05mg%

Creatinina: 0,38gr/dl Urea: 0,22mg/dl

PCR: 3,8mg/dl PCD: negativa

Coagulograma: valores dentro de parámetros normales.

El cuadro clínico inicial progresó con disminución de la diuresis, deposiciones semilíquidas sin sangre y leve ictericia en piel y mucosas.

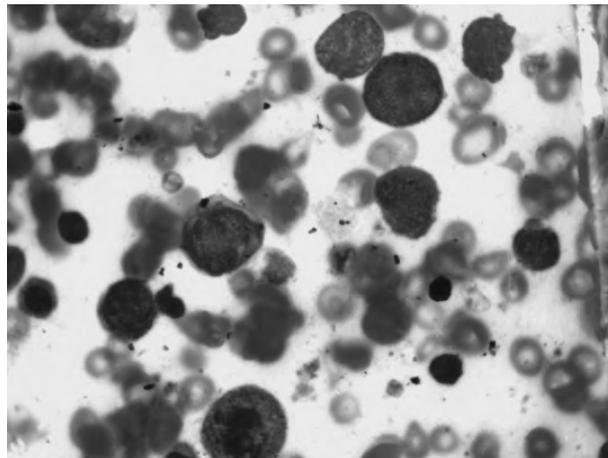
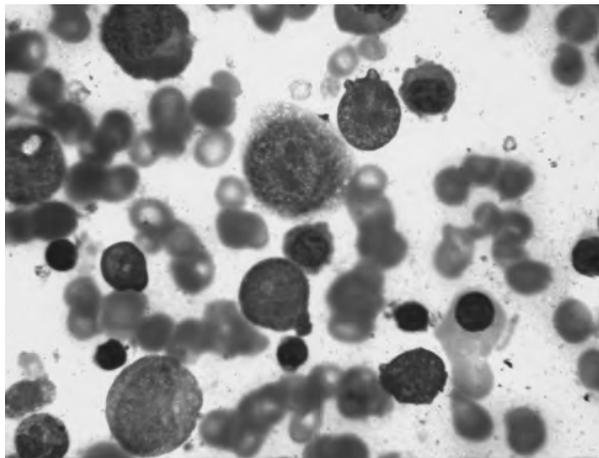
Como antecedente, la madre refería alimentación exclusiva con leche puesto que la niña rechazaba la incorporación de semisólidos.

Se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales: leucemia aguda, fallo medular, anemia hemolítica, microangiopatía, síndrome urémico hemolítico (SHU).

Se realizó nuevo Estudio Hematológico en el que se distinguieron esquistocitos, dacriocitos, esferocitos, anillos de Cabot, punteado basófilo; se solicitó Dímero D (550 ng/ml) para descartar coagulación intravascular diseminada (CID) y se realizó punción

y aspiración de médula ósea (PAMO) en la que se identificaron importantes cambios megaloblásticos (Figuras 3 y 4).

Con lo anterior y al confirmarse dosaje de vitamina B12 70 pg/ml y de ácido fólico 18,5 ng/ml (valores de referencia para nuestro laboratorio: cobalami-



Figuras 3 y 4. Extendido de Médula Oséa a 100x (teñido con May-Grünwald y Giemsa) en el que se observan cambios megaloblásticos.

na 180-914 pg/ml y folato menor de 4 ng/ml), así como ácido metilmalónico en orina aumentado, se reinterpreta el cuadro como Anemia Megaloblástica asociada a Pseudo-microangiopatía trombótica. Se descartó SHU por la presencia de leucopenia/neutropenia y la ausencia de compromiso renal.

La paciente recibió tratamiento específico con vitamina B12 y ácido fólico 2500 µg/dosis por vía intramuscular, durante tres días consecutivos en la primer semana, luego una dosis semanal hasta completar cuatro semanas. El mismo fue iniciado de manera empírica, tras la interpretación del resultado de la PAMO, mientras se aguardaban los resultados de los dosajes séricos. Se obtuvo inmediata recuperación clínica y hematológica sin requerir terapias más agresivas.

Discusión

La vitamina B12 está presente en alimentos proteicos de origen animal y tras ser ingerida se une a proteínas fijadoras (fijadoras R) de la saliva que la protegen en el medio gástrico ácido. Cuando este complejo B12-fijadoras R ingresa en el intestino delgado, enzimas pancreáticas lo escinden para que la cobalamina libre se una al Factor Intrínseco secretado por las células parietales de la mucosa gástrica, y así es transportada a través de la mucosa intestinal. La absorción se lleva a cabo en el íleon terminal mediante la endocitosis del Factor Intrínseco-Vitamina B12 tras su unión a un receptor cubulina.

La vitamina B12 se halla presente en el plasma unida a proteínas específicas, las transcobalaminas I y II.

La primera es una forma de depósito, en tanto que la transcobalamina II es la proteína transportadora fisiológica. La concentración plasmática normal de vitamina B12 oscila entre 200 y 750 pg/ml (150-550 pmol/L), lo que representa alrededor del 0,1% del contenido total del organismo, la mayor parte del cual se localiza en el hígado. Se excreta por vía biliar y, en menor medida, por vía renal. Se produce reutilización por circulación enterohepática.⁽¹⁾

La deficiencia de cobalamina y/o ácido fólico es frecuente tanto en la edad adulta como en la pediátrica, atribuida en cada caso a diferentes circunstancias (carencia dietética, malabsorción, errores congénitos del metabolismo, etc.). La anemia megaloblástica es expresión de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides por síntesis defectuosa del ADN con síntesis de ARN y proteínas normales, que conlleva a la producción de células con una apariencia morfológica particular en sangre periférica y/o médula ósea.

Clínicamente puede pasar inadvertida, debido manifestaciones subclínicas, de curso indolente inicialmente. Alrededor de dos tercios de los pacientes con déficit de vitamina B12 presentan anomalías hematológicas clásicas, como anemia con elevación del VCM (>100fl), presencia de neutrófilos hipersegmentados (neutrófilos con núcleo de al menos

seis lóbulos) y macrocitosis (macro-ovalocitosis) en el extendido de sangre periférica. Sin embargo, es de destacar que estos dos últimos hallazgos, usualmente reconocidos como fuertes marcadores de anemia megaloblástica, son identificados en menos del 50% de los pacientes con dicho diagnóstico.⁽³⁾

Son de particular interés las formas poco habituales de presentación clínica de la anemia megaloblástica, tanto por ser potencialmente graves como por los diagnósticos diferenciales que obliga a descartar.

Aproximadamente 10% de los pacientes con déficit de cobalamina tiene manifestaciones hematológicas amenazantes para la vida documentadas como pancitopenia sintomática (5%), anemia severa (2.5%), anemia hemolítica (1.5%) y pseudo-microangiopatía trombótica (2.5%). Esta última es descrita en la literatura con el nombre de Síndrome de Moschcowitzs, de mecanismo fisiopatológico no bien aclarado, en series de pacientes adultos, en su mayoría femeninos.

^(2,3,4) Algunos autores señalan que el mismo estado de eritropoyesis inefectiva y la hemólisis intramedular consecuente explicarían cambios similares.⁽⁵⁾ En esta entidad no suelen hallarse los marcadores morfológicos clásicos de la anemia megaloblástica, lo que disminuye el grado de sospecha y retrasa el diagnóstico. Tal situación implica que el paciente sea, en ocasiones, erróneamente diagnosticado y tratado con terapias agresivas, incluyendo corticosteroides, inmunoglobulinas polivalentes y plasmáferesis.^(2,3,4,5)

Con las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio de la paciente se plantearon dos diagnósticos presuntivos: leucemia aguda y anemia hemolítica microangiopática. De esta segunda entidad, en pediatría se destaca en frecuencia el SHU y, en menor medida, la PTT, pero la paciente no desarrolló compromiso de la función renal ni alteraciones neurológicas significativas en su evolución. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Características de microangiopatías.

	Trombocitopenia	Coagulopatía	AHM	IR	Compromiso neurológico	DD
PTT	+++	-	++	++	+++	+/-
SUH	++	+/-	+	+++	+/-	-
SAFc	+	++++	+/-	++	+	+++
CID	+++	++++	+	+/-	+/-	++++
Moschcowitzs	++	-	+	+/-	-	-

PTT: Púrpura Trombótica Trombocitopénica; SUH: Síndrome Urémico Hemolítico; SAFc: Síndrome Antifosfolípido catastrófico; CID: Coagulación Intravascular Diseminada; AHM: Anemia Hemolítica Microangiopática; IR: Insuficiencia Renal; DD: Dímero D.

Adaptada de Scully M y col.⁽¹¹⁾

De la primera, motivó la realización de PAMO, en la cual se identificaron cambios megaloblásticos, los cuales se correspondieron con los dosajes de vitamina B12 en plasma y ácido metilmalónico en orina. Cabe recordar que la cobalamina es coenzima de metilmalonil coenzima A (Coa) mutasa y de metionina sintetasa. La primera enzima participa en la eliminación del propionato formado durante el metabolismo de valina e isoleucina. En esta reacción se forma metilmalonil CoA, el cual es convertido en succinil CoA, que finalmente pasa a formar parte del ciclo de Krebs. La segunda enzima es importante, tanto en la formación de metionina como en la conversión del metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato, que luego debe conjugarse a glutamato para permitir el ingreso de folato a la célula.^(1,6,7)

La hiperhomocisteinemia resulta de la anormal función de la enzima metionina sintetasa o del defecto de su cofactor metilcobalamina. La acidemia metilmalónica ocurre por alteración de la enzima metilmalonil CoA mutasa o por defecto de su cofactor adenosilcobalamina.

En la deficiencia temprana de vitamina B12, los niveles séricos tanto de ácido metilmalónico como de homocisteína se elevan, mientras que solo la homocisteína sérica se halla elevada en la carencia de folatos. La deficiencia tisular de vitamina B12 ocasiona aciduria metilmalónica y también propiónica.^(1,6)

El método empleado con mayor frecuencia para establecer el déficit de la vitamina B12 como causa de la megaloblastosis es la determinación sérica de la misma complementada con la determinación

del ácido metilmalónico, que se ha convertido en la prueba de elección para el diagnóstico en caso de sospechar posibles falsos negativos, sobre todo en adultos mayores.^(1,7,8) Existe correlación entre los niveles séricos y urinarios de ácido metilmalónico, de ahí la utilidad de estudiar este metabolito en orina, que permite hacerlo de manera precoz y menos costosa.^(1,7,8) Sin embargo, hay autores que señalan que el ácido metilmalónico en orina no es buen indicador del estatus de cobalamina en pediatría.⁽⁹⁾ Por otro lado, es de destacar que los niveles séricos de vitamina B12 y folato, así como sus marcadores metabólicos, presentan cambios con la edad, fundamentalmente en el primer año de vida.^(8,10) Otro marcador sensible sería la medición de cobalamina unida a sus transportadores Holotranscobalamina (HoloTC).⁽¹⁾

La Anemia Megaloblástica es comúnmente sospechada en el contexto de malnutrición y reconocida por marcadores morfológicos clásicos.

Nuestro caso ilustra una forma muy poco habitual, pero severa, de presentación de Anemia Megaloblástica en asociación con pseudo microangiopatía trombótica (Síndrome de Moschcowitz). La inmediata mejoría de la paciente luego de instaurado el tratamiento dirigido a la deficiencia de cobalamina, sin requerimiento de terapias agresivas, destacan la importancia de la realización del diagnóstico oportuno y sugieren considerar el mismo en el contexto de microangiopatía.^(2,3)

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. S. Stabler. Vitamina B12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149-160.
2. S. Abourazzak, S. Chaouki, M. Idrissi y col. Pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *Arch Ped* 2012; 19:616-619.
3. E. Andres, S. Affenberger, J. Zimmer y col. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 50-56.
4. E. Andres, S. Affenberger, L. Federici y col. Pseudo-thrombotic microangiopathy related to cobalamin deficiency. *Am J Med* 2006; 119: e3.
5. Chirag J. Dalsania, Vivek Khemka, Merrill Shum y col. A sheep in wolf's clothing. *Am J Med* 2008; 121, 2: 107-109.
6. R. Carmel, R. Green, DS Rosenblatt, y col. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:62-81.
7. R. Carmel. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112:2214-2221. Update on the significance of metabolic testing in cobalamin deficiency states and on the ability to discriminate true deficiency states from clinically irrelevant biochemical abnormalities.
8. AL BJORKE MONSEN, PM UELAND. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:7-21.
9. F. Karademir, S. Suleymanoglu, A. Ersen y col. Vitamin B12, Folate, Homocysteine and Urinary Methylmalonic Acid Levels in Infants. *J Int Med Res* 2007; 35 (3): 384-388.
10. AL BJORKE MONSEN, H REFSUM, T MARKESTAD y col. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem* 2003; 49:2067-2075.
11. M. Scully, B.J. Hunt, S. Benjamin y col. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323-35.