

Pancitopenia y compromiso neurológico en un lactante

Pancytopenia and neurological impairment in an infant

Cervera J¹, Fischer S¹, Drozdowski C¹, Cédola MA¹

¹Servicio de Oncohematología. Clínica San Lucas Neuquén

Alejandra.Cedola@sanlucassalud.com.ar

Fecha de recepción: 06/11/2016
Fecha de aprobación: 07/12/2016



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 n° 3: 349 - 353
Septiembre - Diciembre 2016

Palabras clave: Pancitopenia,
Vitamina B 12,
Compromiso neurológico.

Keywords: Pancytopenia,
B12 vitamin,
Neurological impairment.

Resumen

La pancitopenia del lactante es una patología medular severa, ocasionada por diferentes entidades de gravedad variable y de respuesta terapéutica diferente según su origen.

Se presenta el caso clínico de una lactante con pancitopenia. Los síntomas neurológicos concomitantes, con progresiva debilidad muscular y evidencia de equivalentes convulsivos orientaron hacia patología neurovitamínica, apoyados en la morfología de su anemia tanto en sangre periférica como en médula ósea. Se constató un déficit de vitamina B12 y carnitina. La morfología microangiopática inicial hizo sospechar origen renal, habiéndose encontrado en la literatura asociación de déficit vitamínico B12 con SHU atípico. Se descartó fallo renal, aunque algunos parámetros de laboratorio debieron seguir siendo de

estricto control (LDH, función renal).

Se efectuó estudio familiar y se reinterrogó sobre hábitos alimentarios, los que a pesar de no tener perfil vegano /vegetariano, carecían de nutrientes esenciales.

La respuesta terapéutica al tratamiento de reemplazo con vitamina B12, Ácido fólico y Carnitina fue muy buena, con mejoría clínica y hematológica progresiva. Buen progreso ponderal, con recuperación de algunas pautas madurativas ad integrum y persistencia a 3 meses de tratamiento de debilidad ligera de MMII.

Su madre portaba el déficit de vitamina B12, sin anemia ni alteraciones en la morfología eritrocitaria, siendo derivada para estudio a gastroenterología, con dosaje de Anticuerpos anti factor intrínseco.

Abstract

Pancytopenia in infants is a serious bone marrow condition, caused by different entities of varying severity and different therapeutic response according to their origin. We present an infant with pancytopenia. Concomitant neurological symptoms, progressive muscle weakness and evidence of seizure equivalents, guided suspicion of neurovitamin disorder, supported by the morphology of anemia in peripheral blood and bone marrow. B12 vitamin and carnitine deficit was found. The initial microangiopathic morphology was suspicious of renal origin, having found association with B12 vitamin deficiency and SHUa in the literature. Renal failure was ruled out, although some laboratory parameters remained under strict control

(LDH, renal function). Family study was conducted and requested on eating habits which, despite not having vegan /vegetarian profile, lacked essential nutrients. The therapeutic response to replacement with B12, folic acid and carnitine was very good with progressive clinical and hematologic improvement. Weight progress was good, with ad integrum recovery of some maturational patterns and persistence of slight weakness of lower limbs after 3 months of treatment. Her mother carried a B12 vitamin deficit without anemia or alterations in red cell morphology, being referred to gastroenterology, requesting factor intrinsic antibody dosage.

Caso clínico.

Bebé de 7 meses de edad que ingresa al Servicio el 22/02/2016 derivada del Hospital de General Roca, Río Negro con diagnóstico de Pancitopenia.

Antecedentes personales:

- Recién Nacido Término Peso Adecuado.
- Embarazo normal.
- Peso al Nacer: 3 kg.
- Sin antecedentes perinatólogicos.

Al 6to mes de vida consulta en el hospital por decaimiento y cuadro diarreico. Se interpreta como deshidratación moderada por diarrea.

Le realizan laboratorio donde constatan anemia, con Hemoglobina (Hb) de 6 g/dl y deciden sólo reforzar hierro oral.

Un mes después, la mamá no constata mejoría; por el contrario, la nota más decaída, inapetente y somnolienta.

Es llevada nuevamente al hospital donde repiten laboratorio y se comunican telefónicamente con nuestro Servicio presentaba anemia severa no inmune con Hb 5 g/dl, Coombs directa Negativa.

Se indica transfundir con Glóbulos Rojos 15 ml/kg y envío de frotis (pretransfusional) para evaluación citomorfológica.

Se programa su derivación a nuestro servicio en la clínica San Lucas.

Al ingreso, paciente en regular estado general, con ictericia generalizada leve, hepatomegalia, sin esplenomegalia. Alimentándose por succión de mane-

ra adecuada aunque se agota y duerme. Hipotonía generalizada. No se palpan adenopatías. Sin sangrados activos.

Laboratorio:

- Hematocrito 20%, Hb 7,4 gr/dl, Coombs directa negativa, VCM 91.2 fl, HCM 32.9 pg,
- Reticulocitos 0.5%, Haptoglobina < 4 mg%, Leucocitos: 4 K/ul, Plaquetas 76,6 k/uL;
- patrón eritroide de hemólisis, con grosero punteado basófilo, anillos de Cabot, esquistocitos, hematíes crenados, con marcada elevación de LDH 2676 UI/l.
- Función renal normal.
- Se completa laboratorio de hemólisis, perfil de hierro, cuerpos de Heinz.
- Ferremia 192 mcg/dl, Saturación de Transferri-na 77.9%, Ferritina 250 ng/ml,
- Se realiza PAMO/PBO. Citometría de Flujo, Tinción de Perls.

Se medica con Ácido fólico y se solicitan estudios de imágenes e interconsultas.

Diagnósticos presuntivos

Pancitopenia, a descartar:

1. Infiltración de Médula ósea (aumento de LDH (regular estado general y hepatomegalia)
2. Citopenias x microangiopatía (LDH elevada, Haptoglobina disminuida, Antecedente de diarrea). Shu/ Shu atípico

3. Anemia hemolítica hereditaria (Hemoglobinopatía por características del frotis)

Pancitopenia asociada a síntomas neurológicos, a descartar:

Déficit de Vitamina B12 y folatos Congénito/adquirido.

Resultados

Medulograma:

relación Mielo eritroide invertida.

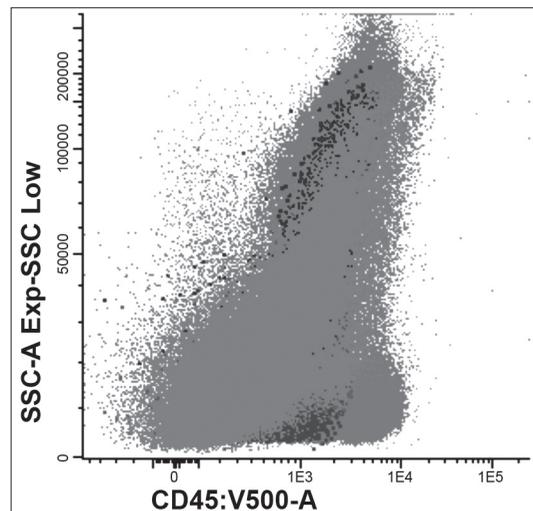
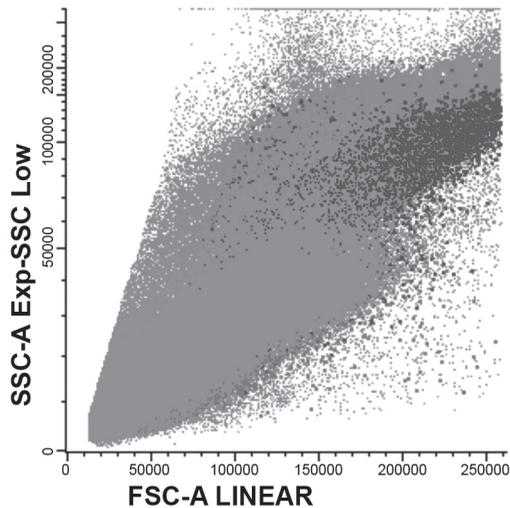
- Serie mieloide normal.
- Hiperplasia eritroide con marcada megaloblastosis y cambios displásicos
- Serie megacariocítica normal (2 – 3 / campo)
- Tinción de Perls: hemosiderina ausente

Inmunofenotipificación:

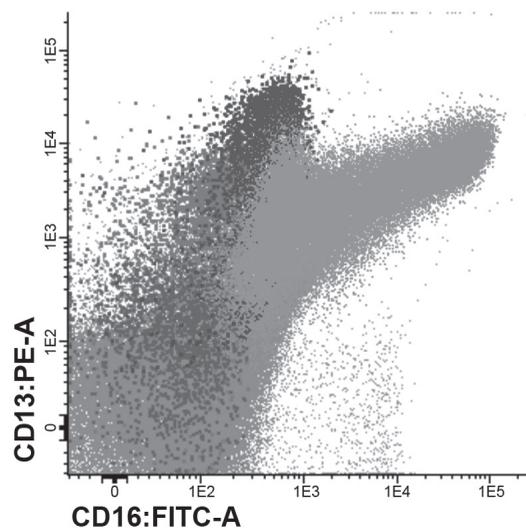
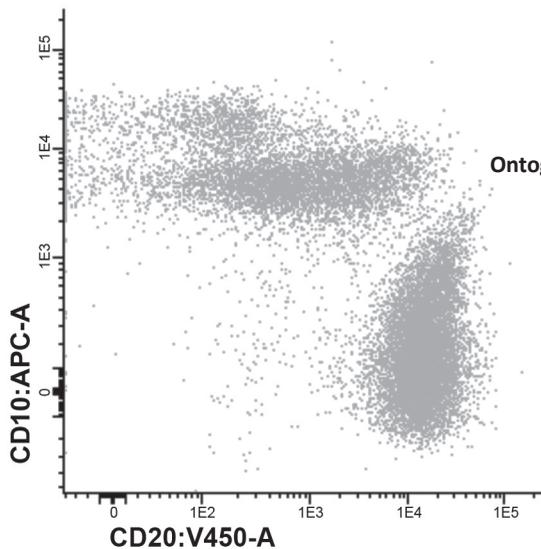
- Serie granulocítica 27.3%
- Linfocitos T 14.7%
- Linfocitos B 8% en estadios de diferenciación, 5.4% maduros
- NK 0.5%
- CD 34+ 2% (1% comp. Mieloide 1% comp. Linfoide)
- CD 34-CD117 + 1.6%
- Serie eritroide 42.8%

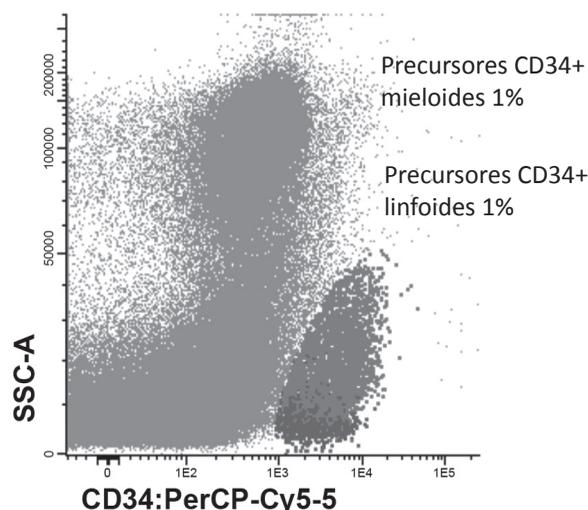
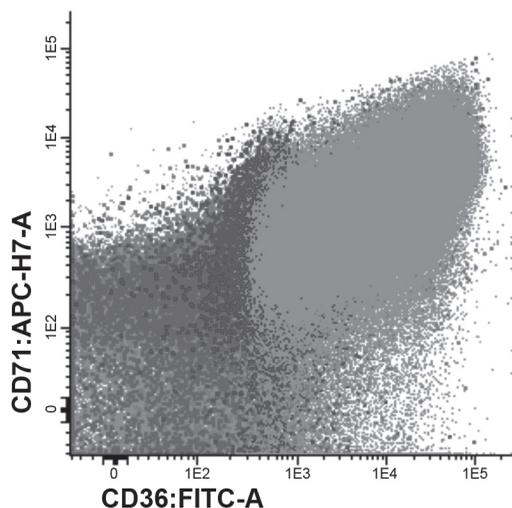
Conclusión

Se observa aumento relativo de la serie eritroide con expresión heterogénea de CD 71 y CD 36.



Aumento relativo de serie eritroide 42,8% con tamaño heterogéneo





Evolucion clinica

La beba evoluciona somnolienta, indiferente, con mirada perdida. No sostenía la cabeza, no hacía trípode, No lloraba. No progresaba de peso.

Fue interconsultada con Neurología

EEG: normal.

RMN cerebral: Relación sustancia Gris/sustancia Blanca adecuada para grupo etario. Cuerpo calloso sin cambios en su morfología e intensidad de señal. Fosa posterior normal. No estigmas hemáticos. Incremento de espacio subaracnoideo hacia la convexidad fronto-temporo-parietal. Ligera distensión de ventrículos laterales a expensas de las astas temporales.

Resultados de dosajes y estudios metabólicos

- Dosaje de B12. Cianocobalamina plasmática: menor a 83 ng/ml. (VN: 180-900 ng/mL)
- Dosaje de Ácido Fólico: 15.4 ng/ml (3-17 ng/mL).
- Carnitina libre: 20.36 Um/L (37- 56 Um/L)
- cidos orgánicos en orina: no se observan alteraciones en la excreción.
- Ácido metilmalónico: normal (1.6 mmol/mol creat.)
- Aminoácidos plasmáticos: treonina, serina, glicina, metionina y triptófano sérico disminuidos.
- Homocisteina normal.
- Amoniemia: elevada. (198/n)
- Acilcarnitinas y carnitina total: normal.

Estudio familiar

- Ambos padres con electroforesis de Hb normal, perfil de hierro normal, madre con déficit leve de Vitamina B12.
- Estudio de Enfermedad celíaca en ambas.
- Control laboratorio para evaluación de respuesta terapéutica.

Tratamiento

- Vitamina B12 Dosis de ataque ev 0.2 mcg/kg/día (1400 mcg) 48 hs
- 1000 mcg/día por 1 semana sc
- Dosis de mantenimiento semanal sc 100 mcg / semana hasta completar depósitos
- Control hematológico evolutivo.

Respuesta al tratamiento

Luego de la primera semana de tratamiento se objetiva mejoría progresiva de su anemia y plaquetopenia.

La evolución a distancia fue favorable, con mejoría de los niveles de vitamina B12 y recuperación clínica y hematológica.

Discusión

La cobalamina (vitamina B12) es sintetizada por microorganismos y está presente en carnes, pescados y productos lácteos. No se encuentra en frutas y vegetales. El requerimiento dietario de cobalamina es aproximadamente de 3 mcg/día. La depleción completa de los depósitos corporales requiere años. Durante la digestión, la cobalamina es liberada de

las proteínas y se une al factor intrínseco. El complejo cobalamina-factor intrínseco se une a un receptor específico localizado en el intestino delgado inferior. Luego de atravesar la célula mucosa, la cobalamina ingresa a la circulación portal unida a transcobalamina II (TCII). La TCII entrega cobalamina a las células. TCI y TCIII son secretadas por las células de las glándulas salivales, neutrófilos y otras células y se unen a la cobalamina y a sus análogos. La mayoría de la cobalamina circulante está unida a TCI y sólo es tomada por células hepáticas. Dentro de las células, la cobalamina es metabolizada en las mitocondrias a adenosilcobalamina, requerida para el metabolismo del ácido metilmalónico (MMA). En el citoplasma, la cobalamina es convertida en metilcobalamina, cofactor de la enzima metionina sintetasa, cuya función es transferir un grupo metilo del metiltetrahidrofolato a la homocisteína para generar metionina y tetrahidrofolato.

Es conocida la íntima interacción entre cobalamina y folato a nivel funcional y bioquímico. Si bien a menudo puede distinguirse con precisión cuál de estas dos vitaminas es deficiente, debe recordarse que ambas pueden estar disminuidas en cantidad o en función en el mismo paciente o en la misma población. Esto reafirma la necesidad de medir niveles plasmáticos de MMA y homocisteína totales junto con los niveles de vitaminas en situaciones donde se sospecha deficiencia. La elevación de estos metabolitos refleja un déficit funcional de cobalamina y/o folato en los tejidos, aun cuando los niveles de estas vitaminas en plasma estén en valores límite inferior o mayores.

En niños, la deficiencia funcional o cuantitativa de cobalamina y folato a menudo es clínicamente oscura. Pueden presentarse como falla de crecimiento, déficit neurológico o citopenias hematológicas. Desafortunadamente un VCM aumentado no es útil para detectar estos pacientes.

La causa más común de deficiencia de cobalamina en niños es la deficiencia dietaria en la madre. Así lo manifiestan los numerosos reportes de niños alimentados a pecho de madres vegetarianas/veganos, con compromiso neurológico y hematológico. Se creía que los depósitos de cobalamina eran suficientes para retrasar la aparición de dicha deficiencia por 1 o 2 décadas luego de una inadecuada ingesta dietaria. En realidad, esto puede suceder en 3 a 4 años.

Los pacientes con errores congénitos en la absor-

ción y transporte de la cobalamina, no entregan la vitamina a las células. Si bien son condiciones raras, deben considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con anemia, infección o mielopatía; ya que son más tratables que los errores del metabolismo intracelular de la cobalamina. Estos últimos se presentan con acidemia metilmalónica e hiperhomocisteinemia.

La detección de niños con deficiencia de cobalamina y folato es un desafío para el médico. Su importancia reside en que el tratamiento es altamente efectivo si se administra precozmente, antes de que suceda el daño irreversible.

En relación a nuestra paciente, la asociación de pancitopenia y compromiso neurológico, luego de descartar fallo o infiltración medular orientó los estudios y el enfoque multidisciplinario hacia un déficit de vitamina B12. Esto permitió un rápido diagnóstico y la reversibilidad de las alteraciones clínicas y de laboratorio de la niña en forma favorable.

Rosenblatt, Whitehead. *Seminars in Hematology*,

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.