

# Macroцитosis: causas, diagnóstico diferencial y tratamiento en pediatría y en el adulto

Differential diagnosis, causes and treatments  
in pediatric and adults patients

Elsa Mercedes Nucifora<sup>1</sup>, Nora Basack<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Hematología.

<sup>2</sup>Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez Servicio de Hematología.

elsa.nucifora@hospitalitaliano.org.ar // dra\_norabasack@yahoo.com.ar



Macroцитosis...  
¿en qué debemos pensar?

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 222 - 238  
Número Extraordinario  
XXII CONGRESO  
Octubre 2015

**Palabras clave:** Macroцитosis,  
anemia macrocítica,  
deficiencia de vitamina B12 y de ácido fólico.

**Keywords:** Macrocytosis,  
macrocytic anemia,  
vitamin B12 deficiency,  
folate deficiency.

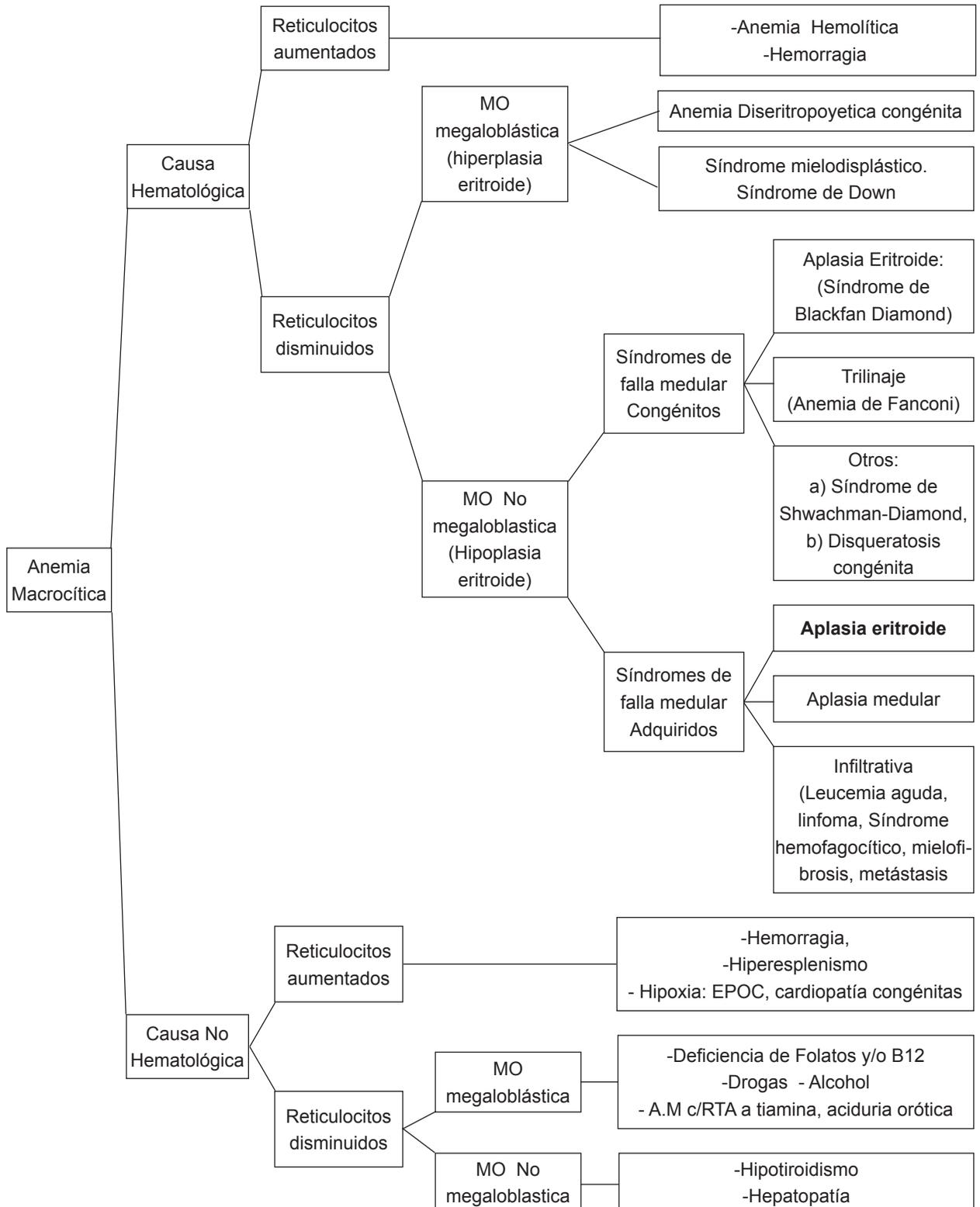
Las anemias macrocíticas tienen en común que los eritrocitos son de un tamaño mayor que el normal. El volumen corpuscular medio (VCM) está elevado (mayor a 100 fl) para un rango normal de 80 a 100 fl. En este grupo se distinguen, por un lado, la macrocitosis producto de la deficiencia de vitamina B12 y/o ácido fólico y por otro, otras anemias macrocíticas de etiologías variadas como el alcoholismo, fármacos, hipotiroidismo, enfermedad hepática, y los síndromes mielodisplásticos (SMD). Estadísticamente, un 3% de la población general adulta presenta macrocitosis siendo fisiológica durante el embarazo. En algunas familias varios miembros pueden tener macrocitosis sin otras anomalías y probablemente son de causa genética. En pediatría se la considera fisiológica hasta las 8 semanas de vida. En una revisión de la etiología de macrocitosis en niños de 6 a 12 años la primera causa fue

la relacionada a medicamentos. Otras causas menos frecuentes son: las cardiopatías congénitas, el síndrome de Down y las anemias hemolíticas. Los síndromes de falla medular y la anemia megaloblastica son de baja frecuencia<sup>(1)</sup>.

El interrogatorio, evaluación física, recuento reticulocitario, morfología y otras determinaciones de laboratorio deben abordarse para la evaluación de la causa de macrocitosis. Cuando observamos en el frotis de sangre periférica (SP) macro-ovalocitosis e hipersegmentación neutrófila se debe sospechar deficiencia de folato o de vitamina B12. Cuando observamos anemia macrocítica sin evidencias de megaloblastosis es útil tener en cuenta el recuento reticulocitario para pensar como posibles etiologías a un cuadro hemolítico o a hemorragia aguda. En algunas oportunidades, es necesario recurrir a otros estudios específicos para llegar a un diagnóstico, y

aun así, hay un porcentaje no despreciable de casos sin poder llegar a resolver<sup>(2)</sup>. Basándonos en el recuento reticulocitario y en la evaluación de la médula ósea (MO) el algoritmo propuesto para el abordaje etiológico de la macrocitos es el siguiente: (Tabla 1)

**Tabla 1:** Algoritmo etiológico de anemias macrocíticas



## Causas hematológicas con reticulocitos aumentados

### Anemia hemolítica

Las anemias hemolíticas regenerativas presentan macrocitosis debido a que los reticulocitos son de tamaño mayor que el eritrocito maduro. El diagnóstico diferencial debe hacerse entre todas las anemias hemolíticas hiperregenerativas. En alguna situación puede tratarse de una hemólisis compensada, sin anemia, donde el sello de atención esté puesto en el VCM aumentado.

### Hemorragia

En las hemorragias agudas debido a la aparición de respuesta reticulocitaria se observa macrocitosis transitoria compensatoria.

### Causas hematológicas y no hematológicas más frecuentes de anemias macrocíticas con reticulocitopenia para el grado de anemia y MO megaloblástica

Se dividen en (Tabla 2):

**Tabla 2:** causas hematológicas y no hematológicas más frecuentes de anemias macrocíticas con reticulocitopenia y MO megaloblástica:

<b>Causas adquiridas</b>	Drogas, SMD, deficiencia de ácido fólico y vitamina B12
<b>Causas congénitas</b>	Deficiencia congénita de ácido fólico y vitamina B12
<b>Causas constitucionales</b>	Anemia Diseritropoyética Congénita

## Causas adquiridas

### 1. Drogas

Los fármacos pueden interferir directa o indirectamente en la síntesis del ADN en la fase S del ciclo celular induciendo apoptosis. El tratamiento del HIV con antiretrovirales inhibidores de la transcriptasa reversa: estavudina, lamivudina, zidovudina causan macrocitosis. La Azatioprina y la 6 mercaptopurina inhiben la síntesis de purinas. La hidroxiurea inhibe la ribonucleotido reductasa. El metotrexato inhibe la enzima dihidrofólico reductasa del metabolismo del ácido fólico. Otros fármacos que afectan el metabolismo del ácido fólico son: 5 fluorouracilo, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, pentamidina y fenitoínas (difenilhidantoina)<sup>(3,4)</sup>.

### 2. Alcohol

Es la causa que con mayor frecuencia se asocia a macrocitosis. El consumo de alcohol está asociado frecuentemente con otros factores como la desnutrición y la enfermedad hepática concomitante. La anemia es un factor pronóstico adverso en pacientes con enfermedad hepática y alto consumo de alcohol ya que se asocia con mayor mortalidad<sup>(5,6)</sup>. En algunas ocasiones la anemia macrocítica inducida por alcohol presenta en la MO sideroblastos en anillo. Se han comprobado al menos dos mecanismos por lo que al alcohol produce anemia macrocítica: por un lado la megaloblastosis es secundaria a la deficiencia de folatos, por otro, se comprobó un efecto tóxico

directo que el alcohol produce sobre los precursores eritroides independiente a la deficiencia de folatos<sup>(7,8)</sup>. Todas estas alteraciones son reversibles con la suspensión del tóxico y la administración de folatos

### 3. Síndromes mielodisplásicos (SMD) en población adulta

Los SMD engloban patologías primarias de la MO teniendo a las citopenias como un denominador común. Al diagnóstico puede detectarse uni, bi o tricitopenia. La macrocitosis es un hallazgo importante para sospechar la presencia de SMD. Rauw diseñó un sistema para decidir a qué pacientes con anemia se le tiene que indicar una MO por considerar de alta sospecha de SMD: pacientes mayores de 65 años, con macrocitosis en SP, valores elevados de LDH y un índice de distribución de tamaño de eritrocitos deben realizarse punción de MO ya que estos parámetros estuvieron presente en el 32% de los pacientes con SMD<sup>(6)</sup>.

La evaluación del examen del frotis de SP de los SMD suele presentar algunas características especiales como: la degranulación de los neutrófilos, la presencia de elementos pelgeroides y la presencia de plaquetas alteradas concomitantemente con leucopenia, neutropenia, plaquetopenia o monocitosis. El valor de LDH es un marcador importante ya que valores elevados se detectan en las anemias me-

galoblásticas, valores intermedios en las anemias hemolíticas y valores normales o ligeramente elevados en los SMD. La edad es de mucha importancia, pues los SMD en general, son enfermedades de los adultos mayores.

El síndrome 5q-, descrito por Van den Berghe en 1974, se caracteriza por anemia macrocítica. Los leucocitos suelen ser normales y las plaquetas normales a altas. Clásicamente es una afección más frecuente en mujeres de buen pronóstico. El tratamiento específico es la Lenalidomida

#### 4. SMD en población pediátrica

La incidencia de los SMD en pediatría es menor que en el adulto (1.8 – 3.6 por millón vs. 40 por millón en población adulta). Representan menos del 5% de las malignidades pediátricas. En los niños es infrecuente la anemia refractaria con sideroblastos en anillos (< del 2%). Son frecuentes las SMD secundarias a enfermedades constitucionales (30% de los SMD en pediatría). El síndrome 5 q- es poco frecuente en pediatría y en cambio, la monosomía y la deleción del 7 tienen mayor incidencia. Son hallazgos morfológicos constantes en SP la macrocitos con policromatofilia<sup>(9)</sup>.

#### 5. Anemia macrocítica secundaria a deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12 (cobalamina)

La deficiencia de B12 y/o ácido fólico es la causa más frecuente de megaloblastosis. La vitamina B12 pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles. Dentro de distintas funciones generales del metabolismo, la vitamina B12 es un cofactor esencial en la síntesis de ADN y ARN. Su deficiencia se manifiesta en órganos con alto recambio celular como la MO y en el sistema nervioso central (SNC) a través de la síntesis de mielina y la reparación axonal. Adicionalmente, es cofactor esencial de las enzimas metionina sintetasa convertidora de homocisteína como así también de la conversión de metilmalonil coenzima A a succinil- coenzima A.

Por lo tanto los metabolitos de estas enzimas (homocisteína y ácido metilmalónico) estarán aumentados en la deficiencia. La deficiencia de cobalamina es responsable de alteraciones hematológicas, neurológicas, neurocognitivas y neuropsiquiátricas<sup>(10)</sup>.

##### A) Anemia megaloblástica en el adulto: clásica o de Addison – Biermer

En 1849 Thomas Addison describió una anemia relacionada con un estado degenerativo de las glándu-

las del estómago. En 1972 Biermer la llamó “anemia perniciosa”. En 1953, Castle demostró la ausencia concomitante en el jugo gástrico de: un factor extrínseco, la vitamina B12, y de un factor intrínseco, condicionando así, la absorción. En 1960 Schwartz demostró la presencia de autoanticuerpos contra el factor intrínseco en los pacientes con anemia perniciosa.

La anemia megaloblástica clásica es una entidad de base autoinmune, caracterizada por deficiencia de vitamina B12 secundaria al impedimento de la absorción de la vitamina. La etiología autoinmune se demuestra con la presencia de anticuerpos contra las células parietales del estómago y a anticuerpos contra el factor Intrínseco. Los hallazgos anatomopatológicos del estómago son los de una gastritis atrófica. La aclorhidria concomitante explica la dificultad de absorción de los nutrientes que requieren un pH ácido como por ejemplo el hierro pudiendo, entonces, asociarse distintos grados de deficiencia concomitante<sup>(11)</sup>. La base autoinmune explica la asociación de la deficiencia con el hipotiroidismo o el vitiligo.

El diagnóstico de la anemia perniciosa exige, por un lado, la presencia de las características hematológicas de la enfermedad, y por otro lado demostrar la presencia de gastritis atrófica, anticuerpos anti célula parietal (90% de los pacientes, baja especificidad) y anticuerpos anti factor intrínseco (alta especificidad 60% de los pacientes<sup>(11)</sup>.) Su incidencia aumenta con la edad y es rara antes de los 30 años<sup>(12, 13)</sup>.

#### Cuadro clínico

**Hematológico:** la anemia perniciosa en el adulto es una enfermedad crónica, que se instala en el tiempo y da lugar a la adaptación. Se manifiesta a nivel hematológico por una alteración global en toda la hemopoiesis. Es frecuente la anemia macrocítica, la plaquetopenia y la pancitopenia.

#### Otras manifestaciones

Los tejidos con intensa actividad proliferativa tienen alteraciones asociadas la deficiencia especialmente en piel, faneras y mucosas. En las mujeres en edad gestacional hay alteraciones del ciclo menstrual, anovulación y esterilidad. Los síntomas digestivos pueden relacionarse con la gastritis atrófica y la aclorhidria (crecimiento bacteriano). Los pacientes logran una adaptación a la anemia. Comúnmente consultan con valores de hemoglobina bajos con de-

ficiencias de hierro asociada que explica la alteración en la actividad muscular. La coloración de la piel es más pálida amarillenta que anémica pura. Es característica la lengua depapilada.

### Manifestaciones neurológicas

Son variadas e importantes. Los pacientes presentan una clásica neuropatía periférica por degeneración subaguda combinada de la médula espinal. Es característica la pérdida de la sensibilidad propioceptiva. Las alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas pueden llegar a la demencia. Pueden presentarse junto con el cuadro megaloblástico, o ser el principal motivo de consulta. No hay paralelismo entre el cuadro hematológico y los síntomas neurológicos. Las bases fisiopatológicas de estas alteraciones están dadas por el impedimento a mantener la mielina, lo que lleva a desmielinización progresiva y luego la destrucción del tejido neuronal.

### Diagnóstico

A las alteraciones morfológicas en SP se deben sumar determinaciones que demuestren la deficiencia de B12. El dosaje de vitamina B12 no refleja la realidad metabólica, pues hay tanto falsos positivos como falsos negativos. Debe estar asociado con otros metabolitos como el ácido metilmalónico y la homocisteína. Es conveniente determinar el valor de la transcobalamina II<sup>14</sup>. Con frecuencia todas estas determinaciones no están al alcance de los laboratorios asistenciales. Respecto de la patología gástrica, es de valor la determinación de gastrina, pepsinógeno I y la relación pepsinógeno I / II, sobre todo porque correlacionan bien con los niveles de metilmalónico y cobalamina respectivamente. No es imprescindible la biopsia gástrica y tampoco lo es la de la MO.

### B) Otras causas de deficiencia de B12 y/o ácido fólico

Clásicamente los pacientes con alteraciones gástricas, gastrectomías, gastritis atrófica, se consideran en riesgo de presentar anemia perniciosa de no mediar un tratamiento sustitutivo.

#### • Gastritis crónica:

En la actualidad, la gastritis por *Helicobacter pylori* es la más frecuente en el mundo, aunque con un curso diferente en cada individuo. Con frecuencia está relacionada con la anemia megaloblástica. Descubierta en 1984, el *Helicobacter pylori* es uno de los

agente etiológicos más importantes en la gastritis crónica. Se considera que su afectación es predominantemente antral, se asocia con gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal y adenocarcinoma. Cuando la metaplasia se instala el *Helicobacter pylori* desaparece<sup>(14, 15)</sup>.

En la actualidad, se consideraban dos posibles etiologías de la gastritis atrófica: una relacionada con autoinmunidad y otra con el *Helicobacter pylori*. Últimos trabajos consideran al *Helicobacter pylori* como un posible iniciador de autoinmunidad a nivel gástrico, con lo cual se confunden la anemia megaloblástica y la anemia perniciosa.

#### • Cirugía bariátrica:

Las intervenciones de reducción gástrica aislada como el cinturón o la gastrectomía longitudinal no excluyen del circuito alimenticio ningún segmento del intestino. Las técnicas que asocian la restricción a la malabsorción son más eficaces para la pérdida de peso, pero entrañan mayores riesgos metabólicos. En este contexto la cirugía bariátrica ofrece múltiples probables alteraciones de absorción. La derivación bilio-pancreática y la exclusión del antro disminuyen las secreciones e impiden la disminución del pH; por otra parte el paciente consume una dieta sin alimentos de alto tenor en vitamina B12<sup>(15)</sup>. La carencia y sus manifestaciones aparecen luego de varios años. Las manifestaciones neurológicas son las que más preocupan.

Un estudio que reúne 8 publicaciones previas (957 pacientes) comprobó deficiencias en el 25% en los primeros dos años y llega a 36 a 70% según los estudios en años posteriores. Sin embargo son raras las manifestaciones hematológicas del tipo de la anemia megaloblastica (0.8% a 10 años). La anemia más común es la carencia de hierro; la falta conjunta de ambas hace más lenta y difícil la aparición de macrocitos.

Las complicaciones neurológicas reportadas son: parestesias (21%) y ataxia (12%). En algunos casos lo más prevalente es la neuropatía periférica. En todos los casos los pacientes se han recuperado con la administración de B12<sup>(16)</sup>.

Las guías de seguimiento recomiendan un dosaje anual y la suplementación diaria con B12, 1000 µgr/día oral o 500 µgr /semana por vía nasal.

Si la carencia es mayor, 1000 µgr/mes por vía parenteral.

• **Vegetarianos y veganos:**

Las costumbres alimenticias peculiares, como los veganos integran otra población que requiere atención dado que el consumo de B12 es subóptimo. Aquéllos que aceptan comer lácteos y huevos tienen menos riesgos de deficiencia de B12.

Una medida de la problemática de la deficiencia de B12 en esta población es que, de acuerdo a distintas estadísticas, el 62% de las mujeres embarazadas, el 25 a 86% de los niños, el 21 a 41 % de los adolescentes y 11 y 90 % de la población añosa son deficientes<sup>(18)</sup>.

Si bien las dietas vegetarianas tienen menor incidencia de hipertensión, hipercolesterolemia y de eventos cardiovasculares<sup>(17)</sup>, el vegano estricto puede tener otras patologías cardiovasculares. Se ha demostrado la existencia de reactividad vascular anormal y engrosamiento de la íntima a nivel carotídeo, lesiones que serían subrogantes de aterosclerosis<sup>(17, 18)</sup>. Estas alteraciones se corrigen si se administra vitamina B12 o se dan alimentos enriquecidos. Los japoneses han demostrado que las algas púrpuras desecadas (dried purple laver) son un recurso para solucionar estas deficiencias<sup>(16)</sup>.

**C) Anemia megaloblástica y edad: (adultos mayores):**

Hay una sumatoria de causas para explicar que los adultos mayores tengan deficiencias de B12 y fólico, con o sin anemia. Los trastornos alimenticios, dificultades en la ingesta, dieta inadecuada, pueden conducir primero a deficiencia de fólico, y posteriormente de B12<sup>(19, 20)</sup>.

Un estudio en población suiza con personas sanas entre 60 y más de 80 años, estudiadas en forma exhaustiva, demostró que con la edad y la función renal aumentan el metilmalónico y la homocisteína, a pesar de tener B12 normal. El Irish National Survey of Lifestyle Attitudes and Nutrition (SLÁN 2007). Participants evaluó las posibles deficiencias de hierro, B12 y fólico en una población adulta. La macrocitosi se detectó en el 8.4% de los sujetos. La asociación más importante fue con un bajo estrato social, ser fumador, consumo de alcohol moderado a severo, alteración de transaminasas, hipotiroidismo y celiaquía. El consumo de tabaco provoca mayor porcentaje de glóbulos rojos macrocíticos que la relación con el alcohol, deficiencia de fólico y de B12<sup>(21)</sup>.

Un estudio francés sobre 14.904 pacientes hospitalizados en París (2011) mostró que entre aquéllos con 70±19.5 años, 4.6% tenían deficiencia severa (<200ng/L), 24.2% moderada, 20.4% tenían bajos niveles de folatos. No siempre estos valores bajos se presentaron con macrocitosi ni anemia.

**D) Medicamentos que inhiben la absorción de B12**

Todos los fármacos que alteren el pH, por reducción de la acidez gástrica, van a modificar la normal absorción de los nutrientes.

**E) Anemia megaloblástica en pediatría**

En la población pediátrica las tres principales causas de deficiencia son:

- Deficiencia dietaria
- Defecto en la absorción y transporte
- Errores congénitos del metabolismo

**- Deficiencia dietaria**

La causa más común de déficit de B12 en los lactantes es la deficiencia materna debida a dietas vegetarianas, veganas, anemia perniciosa, aclorhidria y la cirugía de by pass gástrico<sup>(22)</sup>. Las características clínicas del niño deficiente no dependen de la causa sino de la severidad de la deficiencia. El nivel materno de B12 predice y se relaciona con el del neonato. La paridad de la madre es un predictor del nivel de B12 en el niño a las 6 semanas de vida<sup>(23)</sup>.

En niños con lactancia materna exclusiva las manifestaciones clínicas se presentan entre los 2 y 12 meses de edad cuando los depósitos se han deplecionado y el aporte de B12 es deficiente. Los síntomas relacionados son rechazo del alimento, pérdida de peso, irritabilidad, glositis e infecciones<sup>(24)</sup>. Las manifestaciones neurológicas son las más importantes: irritabilidad, falta de pautas madurativas, microcefalia, hipotonía, hiperreflexia, letargo y movimientos coreoatetósicos. Los hallazgos en la resonancia magnética son: atrofia cerebral, retardo en la mielinización. Es menos frecuente el compromiso de pares craneanos. Las manifestaciones neurológicas tienen una relación inversamente proporcional a las hematológicas<sup>(25)</sup>. Los pediatras deben evaluar deficiencia de B12 en niños con anemia y alteraciones neurológicas para prevenir el compromiso irreversible en el SNC<sup>(26)</sup>.

El diagnóstico se basa en el interrogatorio (sospecha de déficit materno). La forma de presentación hematológica no siempre es la anemia macrocítica.

Puede manifestarse también con pancitopenia. El dosaje de B12 en el niño y en la madre confirma la deficiencia. El aspirado de MO puede no presentar

los cambios megaloblásticos típicos. El tratamiento debe ser precoz<sup>23</sup>.

**- Defecto en la absorción y transporte: (Tabla 3):**

**Tabla 3:** causas de defectos en la absorción y transporte<sup>(27)</sup>:

<b>Hereditarias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de factor intrínseco o factor intrínseco anormal</li> <li>- Defectos en los receptores del íleon</li> <li>- Defecto en el transporte</li> </ul>
<b>Adquiridas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía</li> <li>- Inflamatoria</li> <li>- Malabsorción</li> <li>- Insuficiencia pancreática</li> <li>- Anemia perniciosa (poco frecuente en la edad pediátrica).</li> </ul>

**Defecto en la absorción y transporte (causa hereditaria):**

**- Deficiencia de factor intrínseco:**

Se manifiesta en los primeros 5 años de vida por anemia megaloblástica, no se constatan autoanticuerpos contra el factor intrínseco o contra las células parietales (100 casos descriptos)<sup>(26)</sup>.

**- Defectos en los receptores del íleon (síndrome de Imerslund Gräsbeck):**

Se asocia a mutaciones en genes que codifican el receptor ileal de B12: cubilina o su facilitador amnionles (AMN) causando malabsorción de B12. La edad de presentación es 1 a 10 años. Las manifestaciones son anorexia, retraso madurativo, neuropatía periférica y trastornos cognitivos. Puede asociarse con proteinuria e infecciones secundarias a neutropenia o defectos en la función neutrófila. La mutación en el AMN produce alteración en el transporte de la B12 al sistema nervioso central y determina severos síntomas psiquiátricos. El diagnóstico de certeza se realiza con el estudio genético<sup>(28)</sup>.

**- Defecto en el transporte (deficiencia de transcobalamina II):**

Las manifestaciones clínicas son más precoces que la deficiencia de B12 por defecto de absorción. Los síntomas se manifiestan en las primeras semanas a meses de vida. Los niveles séricos de B12 son normales. El diagnóstico de laboratorio se basa en la disminución de la holotranscobalamina

II (cobalamina unida a la transcobalamina II). Su frecuencia es baja (50 pacientes han sido reportados asociados a mutaciones en el gen TCN2<sup>(26)</sup>).

**- Errores congénitos del metabolismo intracelular de la cobalamina:**

La conversión de cobalamina a sus cofactores activos, metilcobalamina (meCbl) y adenosilcobalamina (AdoCbl) requieren de modificaciones bioquímicas que han sido clasificadas como grupos de complementación A- J (de acuerdo a la deficiencia enzimática). El patrón de herencia es autosómico recesivo. Si bien estos síndromes comparten características de la deficiencia de B12, los síntomas son más severos. En la mayoría de los casos hay respuesta parcial o refractariedad al tratamiento oral<sup>(29)</sup>.

**Manifestaciones clínicas y de laboratorio de la deficiencia de B12 en pediatría:**

La manifestación hematológica más importante es la anemia macrocítica (VCM: 100 fl). La presentación hemolítica es de baja frecuencia, como así también, la pseudomicroangiopatía trombótica<sup>(30)</sup>. El índice reticulocitario está disminuido. Puede constatarneutropenia, trombocitopenia o pancitopenia. El frotis de SP evidencia macrocitos con hipersegmentación neutrófila. Los hallazgos en la MO y el laboratorio no difieren de los encontrados en la población adulta. Las manifestaciones neurológicas pueden manifestarse sin los hallazgos hematológicas e incluyen hipotonía, hiperreflexia, parálisis, cambios neuro-psiquiátricos, mioclonias, movimientos co-

reotetósicos. Otras manifestaciones en pediatría son: vómitos, diarrea, glositis e hiperpigmentación cutánea.

#### - Diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 en pediatría y adultos:

##### - Hemograma:

Los hallazgos más frecuentes son: anemia macrocítica con anisocitosis marcada, macroovalocitos, poiquilocitosis y punteado basófilo.

Tendencia a la leucopenia, con hipersegmentación neutrófila y plaquetopenia. La hemólisis intramedular con marcada hiperplasia produce un notable aumento de LDH, con disminución de haptoglobina, hipersideremia, aumento de la saturación de transferrina e hiperbilirrubinemia<sup>13</sup>.

##### - Aspirado de MO:

La MO es hiper celular con megaloblastos. Las anomalías se observan en todas las series. La progenie eritroide presenta eritroblastos con alteraciones madurativas a predominio nuclear, cromatina laxa, con citoplasma maduro. La granulocítica muestra elementos grandes con alteraciones morfológicas, núcleos gruesos inmaduros para el estadio poeyético. Esta hiperactividad medular da por resultado una eritropoyesis ineficaz, con una anemia hiporregenerativa, siendo ésta el rasgo que la distingue de las anemias hemolíticas, que habitualmente tienen alto recuento reticulocitario. Se ha visto que en la MO comparten hemólisis y apoptosis<sup>(13)</sup>.

##### - Dosaje de vitamina B12:

El límite para definir deficiencia es controvertido: niveles menores de 200 ngr/l son sugestivos de deficiencia (sensibilidad 65- 95%). Niveles aumentados de cobalamina se observan en: enfermedad maligna, hepática, renal. Niveles disminuidos sin deficiencia en: deficiencia de haptocorrina, mieloma, HIV, embarazo. Una proporción de pacientes con deficiencia de folato tienen niveles de vitamina B12 disminuidos en rango de deficiencia, el cual aumenta luego de 7 días de tratamiento con ácido fólico, no así en pacientes con deficiencia de B12.

Los pacientes con anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de transcobalamina II y errores congénitos del metabolismo, presentan niveles de vitamina B12 normales. La concentración nor-

mal no excluye el diagnóstico de deficiencia.

Cuando la determinación de vitamina B12 está en valores límites de deficiencia, debe efectuarse la determinación de ácido metilmalónico y homocisteína para confirmar el diagnóstico<sup>(31)</sup>.

##### - Dosaje de metilmalónico:

Los tejidos deficientes no pueden metabolizar sustratos de enzimas dependientes de la vitamina B12. Niveles elevados de metilmalónico (plasmático - urinario) y homocisteína confirman el diagnóstico de deficiencia.

Algunos estudios, utilizan el dosaje de metilmalónico como el gold standard para la deficiencia de B12. La sensibilidad del nivel del ácido metilmalónico es del 95%. La especificidad de este test no ha sido determinada.

El nivel que determina la deficiencia es mayor de 400 nmol/l. Niveles aumentados pueden observarse, también, en insuficiencia renal, hipovolemia, defectos metabólicos y en la esclerosis lateral amiotrófica. Existe correlación entre el nivel plasmático y urinario de metilmalónico por lo cual la determinación en orina permite estudiarlo precozmente siendo su costo menor<sup>(31)</sup>.

##### - Dosaje de Homocisteína:

La sensibilidad es similar al ácido metilmalónico. El 80% de pacientes deficientes de vitamina B12 y ácido fólico tienen valores aumentados (> 21 µmol/l). Por otra parte, niveles elevados se asocian con otras patologías: insuficiencia renal, hipovolemia, hipotiroidismo, psoriasis, defectos metabólicos, enfermedades neurodegenerativas, patología maligna, medicaciones (metotrexate-teofilina-fenitoína).

Datos recientes indican que los niveles de folatos y B12, incluyendo sus marcadores metilmalónico y homocisteína, presentan cambios durante la edad pediátrica, especialmente durante el primer año de vida. No existe consenso sobre límites inferiores de los indicadores de deficiencia en la edad pediátrica<sup>(23)</sup>.

##### - Dosaje de Holotranscobalamina:

Representa la fracción biológicamente activa. Es el mejor indicador de deficiencia de vitamina B12 ya que permite el diagnóstico de pacientes con deficiencia subclínica. No se realiza de rutina y sus valores normales no han sido estandarizados<sup>(31)</sup>.

**- Estudio genético:**

En pacientes con trastornos de la absorción y del metabolismo celular de la vitamina B12 se requieren estudios genéticos para confirmar la causa.

**- Screening neonatal:**

La espectrometría de masa en tándem realizada dentro del screening neonatal ampliado en países desarrollados detecta la deficiencia de vitamina B12 a través del incremento de la propionilcarnitina, sin embargo la determinación de metilmalónico urinario tiene buena sensibilidad y es de menor costo para el diagnóstico en caso de sospecha individual<sup>(31)</sup>.

**Tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico en el adulto:**

Clásicamente en toda deficiencia de vitamina B12 la indicación es la vía parenteral. La dosis recomendada es 1000 mcg diarios por vía intramuscular de hidroxocobalamina o de cianocobalamina. Una vez cumplido un periodo de una o dos semanas, la indicación es continuar con la misma dosis en días alternos. Posteriormente mensual hasta su normalización. La suspensión del tratamiento depende de la causa de la deficiencia.

Se ha demostrado que es posible la administración oral en dosis altas de 1000 mcg diarios en forma sostenida. Hay estudios donde el tratamiento por vía nasal con resultados favorables<sup>(12)</sup>.

La interrupción del tratamiento podrían provocar la recaída de los síntomas fundamentalmente las manifestaciones neurológicas.

La terapéutica con ácido fólico debe utilizarse como profilaxis de daño neurológico en pacientes embarazadas, ancianos, en los que tienen alteraciones malabsorptivas, en alcoholistas y en pacientes que reciben drogas (trimetoprima sulfá) en forma crónica. Frente al peligro de no diagnosticar la deficiencia de vitamina B12 y agravar los síntomas neurológicos, es conveniente asociar la misma cuando se administra fólico, en particular en pacientes anémicos. Hay estudios que no han demostrado contraindicaciones con el empleo de esta asociación.

**Tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 en pediatría:**

Se utilizan dos preparados farmacológicos: cianocobalamina y oxacobalamina.

Existen diferentes esquemas terapéuticos. La vía de

administración puede ser oral o parenteral siendo ambos resultados comparables. Se plantea utilizar la vía oral para la deficiencia nutricional. Sin embargo, es aconsejable administrar terapéutica parenteral en pacientes con compromiso neurológico o en los trastornos de la absorción. Cuando se utiliza la vía oral la administración simultánea con anticonvulsivantes (fenobarbital y difenilhidantoína) disminuye la absorción gastrointestinal. La dosis por vía oral es de 1.000 µgr/día.

La dosis utilizada para el tratamiento parenteral (intramuscular) es de 30-50 µgr/día por 2 a 3 semanas, posteriormente 100 µgr/dosis mensual. En niños con deficiencia severa de vitamina B12 para minimizar el riesgo metabólico (hipokalemia) se puede administrar 0.2 µgr/kg/día vía subcutánea por 2 días consecutivos. El posible efecto trombogénico de la hiperhomocisteinemia durante la recuperación seguida al tratamiento no es conocido sin embargo, puede afectar a niños con deficiencia severa<sup>(10)</sup>.

**- Duración del tratamiento:**

Depende de la causa de la deficiencia. En lactantes con déficit de B12 por deficiencia materna se realizará tratamiento hasta la recuperación hematológica y neurológica con control de los niveles de vitamina B12. El objetivo del tratamiento es repletar los depósitos. En pacientes con déficit de absorción congénita el tratamiento es de por vida. En los trastornos adquiridos, la duración del tratamiento está en relación con la evolución de la enfermedad de base. En pacientes con defectos congénitos del metabolismo de la vitamina B12 se utilizara Oxacobalamina a dosis de 1.000 µgr/ dosis 2 a 3 veces por semana. La efectividad del tratamiento será monitoreada por los niveles de homocisteína, ácido metilmalónico y metionina<sup>(32)</sup>.

**- Respuesta al tratamiento en población pediátrica y adultos:**

Es definida como la corrección de los metabolitos anormales y manifestaciones clínicas con dosis farmacológicas de vitamina B12. La resistencia al tratamiento es infrecuente y se asocia con diabetes e insuficiencia renal.

**- Evaluación de la respuesta al tratamiento en el tiempo: (Tabla 4)<sup>(10,32)</sup>:**

Las primeras respuestas se constatan a las 48 hs. La recuperación neurológica puede llevar

semanas a meses dependiendo de la severidad del compromiso. Sin embargo algunas manifestaciones pueden dejar secuelas irreversibles. En pacientes con déficit de hierro asociado, es posible notar la aparición de rasgos correspon-

dientes a la deficiencia entre los 2 a 3 meses del tratamiento con vitamina B12, debido a la malabsorción de hierro secundario a gastritis atrófica, gastrectomía o cirugía bariátrica.

**Tabla 4:** respuesta al tratamiento con cianocobalamina

Tiempo de tratamiento	Tipo de respuesta
<b>48 Hs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desaparición de los cambios megaloblásticos en la progenie eritroide de la MO</li> <li>- Disminución de los niveles de LDH y ferremia.</li> </ul>
<b>5 a 10 días</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento en el recuento de reticulocitos</li> <li>- disminución del VCM de 5 fl</li> </ul>
<b>2 semanas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrección de la trombocitopenia y neutropenia</li> <li>- Disminución de niveles plasmáticos de ácido metilmalónico y de homocisteína.</li> </ul>
<b>2 a 4 semanas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrección de la anemia</li> </ul>
<b>Más de 4 semanas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalización de la hipersegmentación neutrófila</li> </ul>
<b>Meses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recuperación neurológica</li> </ul>

**6. Deficiencia de folatos en pediatría:**

Es la deficiencia nutricional más frecuente luego de la deficiencia de hierro. Las causas en pediatría son: desnutrición, infecciones (bacterianas, virales, para-

sitarias), dieta deficiente, malabsorción, diarrea crónica y las asociadas a anemias hemolíticas (**Tabla 5**). Los errores congénitos del transporte y del metabolismo del ácido fólico son poco frecuentes.

**TABLA 5:** causas de deficiencia de ácido fólico<sup>(33)</sup>:

<b>Defectos en la absorción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Defectos congénitos</li> <li>- Enfermedad Celíaca</li> <li>- Esprue tropical</li> <li>- Resección intestinal</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>
<b>Causas nutricionales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingesta inadecuada</li> <li>- Defectuosa transferencia materno – fetal</li> </ul>
<b>Incremento en los requerimientos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia hemolítica</li> <li>- Infección</li> <li>- Hipertiroidismo</li> <li>- Rápido crecimiento (bajo peso)</li> <li>- Exfoliación cutánea extensa</li> </ul>

<b>Pérdidas aumentadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea crónica</li> <li>- Diálisis crónica</li> </ul>
<b>Fármacos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antifolatos: (metotrexato, pirimetamina, trimetoprima)</li> <li>- Hidroxiurea</li> <li>- Sulfasalazinas</li> <li>- Fenitoínas</li> <li>- Fenobarbital</li> <li>- Tratamiento del HIV</li> </ul>
<b>Defectos genéticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metilentetrahidrofolato dehidrogenasa</li> <li>- Metionina sintetasa (cbIE, cbIG)</li> </ul>

**- Malabsorción hereditaria de fólico (MHF):**

Es una enfermedad autosómica recesiva. Se manifiesta entre los 2 a 6 meses de edad con anemia megaloblástica, hipogamaglobulinemia, infecciones, diarrea crónica y falta de progreso ponderal natural<sup>(27)</sup>.

**- Deficiencia de transporte de folato cerebral:**

Es debida a una mutación del gen FOLR1 el cual codifica el receptor de folato cerebral. Se manifiesta en la infancia tardía con compromiso neurológico<sup>(27)</sup>.

**- Deficiencia de Glutamatoformimino transferasa:**

Muy poco frecuente. Dos fenotipos descriptos: a) forma severa: con compromiso del SNC y b) forma leve: sin compromiso del SNC. Presentan excreción aumentada de FIGLU (formimininglutamato)<sup>(27)</sup>.

**- Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR):**

Es el error congénito más frecuente del ácido fólico, sin embargo no presenta anemia megaloblástica. Las manifestaciones clínicas son neurológicas y vasculares. Los hallazgos de laboratorio incluyen: hiperhomocisteinemia con homocistinuria y niveles disminuidos de metionina plasmática<sup>(27)</sup>.

**- Deficiencia de dihidrofólico reductasa (DHFR):**

Es debida a mutaciones de la DHFR. Los hallazgos son: anemia megaloblástica, pancitopenia y retardo psicomotor. Los niveles de ácido fólico están disminuidos en SNC. La terapéutica es con ácido fólico<sup>(27)</sup>.

**- Deficiencia de proteína MTHFD1:**

Se asocia con anemia megaloblástica, síndrome urémico hemolítico atípico, inmunodeficiencia y elevados niveles de homocisteína y ácido metilmalónico<sup>(27)</sup>.

**Diagnóstico de deficiencia de folatos:**

Los hallazgos hematológicos de la deficiencia de folatos son similares a la deficiencia de vitamina B12. La MO es indistinguible. Se constatan similares anomalías de laboratorio. Los niveles de folatos sérico y folato eritrocitario están disminuidos. Los niveles de folato sérico (rango normal: 4 – 20 ng/ml) disminuyen a valores < 3 ng/ml luego de 2 semanas de falta de ingesta. El nivel de folato eritrocitario (rango normal: 200 – 800 ng/ml) disminuye más lentamente a niveles < 150 ng/ml. El valor de homocisteína se encuentra aumentado no así, el del ácido metilmalónico.

**Tratamiento:**

La anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico responde a bajas dosis de este nutriente. La administración de 1 mg diario es adecuada para el tratamiento. Los pacientes que reciben tratamiento con ácido fólico y presentan déficit de cobalamina, pueden exacerbar el compromiso neurológico (trampa del metil folato)<sup>(27)</sup>.

**Déficit materno de ácido fólico:**

La deficiencia de ácido fólico en el recién nacido debido a déficit materno en el período periconcepcional puede tener graves consecuencias ya que ésta es la causa de más del 50% de casos de defectos del tubo neural (espina bífida, mielomeningocele,

anencefalia). El retraso en el crecimiento intrauterino puede estar en relación con niveles de folato materno disminuido. Polimorfismos genéticos relacionados a enzimas y transportadores del fólico constituyen un factor de riesgo para los defectos del tubo neural. Estos incluyen: para la

- a) MTHFR 677 C → T ALA 222 val (más frecuente);
- b) Homocigota 1298 A → C (Glu 429 Ala),
- c) para la enzima que codifica la Metionina reductasa (MTRR) el polimorfismo descrito es MTRR (66 A: → G)<sup>(34)</sup>.

**Síndrome de Down y polimorfismos genéticos:**

El déficit de ácido fólico y polimorfismos genéticos ha sido relacionado con otros defectos de nacimiento, en particular con el síndrome de Down. Las madres con hijos con este síndrome tienen mayor frecuencia, en futuros embarazos, de nacimiento con espina bífida. La fortificación alimentaria no ha disminuido la incidencia de síndrome de Down ya que probablemente altos niveles de folatos serían necesarios para prevenir la inestabilidad genómica asociada con la deficiencia<sup>(34)</sup>.

**Fortificación alimentaria y otras malformaciones:**

En un estudio realizado en EEUU se demostró que la fortificación alimentaria disminuyó la frecuencia de transposición de los grandes vasos (12%), paladar hendido (12%), estenosis pilórica (5%) y onfalocelo (21%)<sup>(34)</sup>.

**7. Causas constitucionales:**

**- Anemia diseritropoyética congénita:**

Constituyen un grupo heterogéneo de síndromes

de fallo medular caracterizados por: índice reticulocitario disminuido (para el grado de anemia, bilirrubina indirecta y LDH aumentada con haptoglobina disminuida. La MO presenta hiperplasia eritroide con arresto de maduración (eritropoyesis ineficaz). Las anomalías morfológicas en los precursores eritroides se evidencian en la microscopía óptica y electrónica. Sin embargo, la diseritropoyesis es común a condiciones hereditarias y adquiridas lo cual puede plantear dificultades en el diagnóstico de la ADC.

El correcto diagnóstico puede ser tardío debido a la heterogeneidad clínica y su difícil diagnóstico. El patrón de herencia es autosómico recesivo, mutaciones de novo, o baja expresión alélica.

La reciente identificación de genes pone en evidencia los diferentes mecanismos moleculares que producen alteración en la división y maduración de la eritropoyesis. En base a los mismos, pueden clasificarse en 4 grupos y variantes.

El tratamiento consiste en la administración de ácido fólico y transfusiones. Debe evaluarse la sobrecarga de hierro incluso en los no dependientes de transfusiones. La litiasis es una complicación frecuente. El criterio de esplenectomía deberá tomarse en forma individual. En pacientes con alto requerimiento transfusional con donante HLA compatible es posible plantear el Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), sin embargo, la experiencia es muy limitada<sup>34</sup>.

**Causas hematológicas y no hematológicas más frecuentes de anemias macrocíticas con reticulocitopenia y MO no megaloblástica:**

Se clasifican en: (Tabla 6):

**Tabla 6:** Causas hematológicas más frecuentes de anemias macrocíticas con reticulocitopenia y medula ósea no megaloblástica:

<b>Macrocitosis secundarias a síndromes de falla medular congénitos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia de Blackfan Diamond</li> <li>- Anemia de Fanconi</li> <li>- Síndrome de Shwachmann Diamond</li> <li>- Disqueratosis congénitas</li> </ul>
<b>Macrocitosis adquiridas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasia eritroide</li> <li>- aplasia medular</li> <li>- infiltrativas</li> <li>- Hipotiroidismo</li> </ul>

## 1) Síndromes de falla medular congénitos:

### - Anemia de Blackfan Diamond

Es un síndrome caracterizado por aplasia eritroide de causa congénita. Fisiopatológicamente es una patología ribosomal donde el 25% presenta la mutación RPS19 heterocigota. Otras 8 mutaciones adicionales fueron identificadas. La incidencia en EEUU es de 5-7 casos por millón de nacimientos. La mayoría se diagnostica durante el 1<sup>er</sup> año de vida.

El 50% de los pacientes tienen anormalidades físicas. Las manifestaciones hematológicas son: anemia macrocítica, reticulocitopenia, aplasia eritroide, Hb fetal aumentada y presencia de Ag i. El nivel de adenosindeaminasa es un test diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad (95%).

El tratamiento consiste en corticoides como terapéutica de 1<sup>er</sup> línea con alta tasa de respuesta. En pacientes no respondedores, las transfusiones llevan a la sobrecarga de hierro con necesidad de terapia quelante. En los refractarios, el TCPH de donante histoidéntico es la mejor opción terapéutica. La expectativa de vida está disminuida por el riesgo aumentado de enfermedad maligna: leucemia mielóide aguda (LMA): 25%.

El diagnóstico diferencial es con la aplasia pura eritroide adquirida y la eritroblastopenia asociada a fármacos (antiepilépticos, azatioprina, sulfas e isoniácida<sup>(36)</sup>).

### - Anemia de Fanconi:

Es un síndrome de inestabilidad cromosómica, autosómico recesivo ligado al cromosoma X. El gold standard para el diagnóstico es el estudio citogenético de SP con estimulación con mitomicina o DEB (diepoxibutano). El estudio genético (16 genes) y grupos de complementación deberían ser identificados por dos razones: 1) la relación de los grupos de complementación y el pronóstico de la enfermedad (ejemplo: mutación FANCC y riesgo precoz de LMA) y 2) búsqueda de donante para eventual TCPH. Deberá descartarse que el hermano donante histoidéntico no sea un portador subclínico.

La forma de presentación hematológica es la trombocitopenia y/o leucopenia que evolucionan a la aplasia medular. La macrocitosis es un hallazgo habitual aun en la fase pre anémica de la enfermedad dado por niveles de Hb fetal aumentada y expresión de antígenos "i" por eritropoyesis de estrés. Las manifestaciones hematológicas comienzan a una media

de edad de 7 años. Muchos pacientes tienen asociadas malformaciones físicas. Presentan predisposición a desarrollar SMD, LMA y tumores sólidos<sup>(36)</sup>.

### -Síndrome de Shwachmann Diamond:

Las manifestaciones son: neutropenia, anemia macrocítica asociada a insuficiencia pancreática exocrina y disostosis metafisaria<sup>(36)</sup>.

### -Disqueratosis congénita:

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: hiperpigmentación cutánea, distrofia ungueal y leucoplaquia. El 90% presenta pancitopenia. Tiene predisposición a desarrollar en la evolución SMD, LMA y tumores sólidos. El diagnóstico es complejo y se basa en el estudio genético. Sin embargo, la longitud de los telómeros en linfocitos es un dato favorable al diagnóstico<sup>(36)</sup>.

## 2) Macrocitosis adquirida:

### - Aplasia eritroide pura adquirida:

Las causas son:

- infección viral asociada a parvovirus B19;
- inmune: secundario a eritroblastopenia transitoria de la infancia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, hemodiálisis, timoma, incompatibilidad ABO relacionada a TCPH, Leucemia linfática crónica,
- SMD (5 q-),
- drogas: azatioprina, fenitoínas e isoniácida.

### - Hipotiroidismo:

La hormona triiodotironina es necesaria para la reducción del tamaño del eritroblasto durante el estadio de diferenciación terminal en la eritropoyesis, por lo tanto su deficiencia produce macrocitosis. La anemia macrocítica del paciente hipotiroideo se corrige con la instauración del tratamiento.

### Estrategias para el diagnóstico de macrocitosis:

Cuando se identifica macrocitosis el interrogatorio, el examen físico, el recuento reticulocitario, la evaluación del frotis de SP puede orientarnos al diagnóstico presuntivo. Con la utilización de contadores automatizados se pueden encontrar resultados falsos positivos en pacientes con hiperglucemia, aglutininas frías y leucocitosis<sup>(37)</sup>. (**Tabla 7**).

**TABLA 7:** antecedentes a tener en cuenta en pacientes con macrocitosis.

<b>Interrogatorio</b>	Evaluar: edad, dieta, fármacos, alcohol, antecedentes de: cirugía (gástrica, intestinal, esplenectomía), infecciones, diarrea, hemorragia, síntomas neurológicos.
<b>Examen Físico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso y talla (pediatría). síndrome de malabsorción, insuficiencia pancreática, hipotiroidismo</li> <li>- <b>Piel y faneras:</b> hiperpigmentación (deficiencia de B12); manchas café con leche (anemia de Fanconi); trastornos ungueales (disqueratosis congénita).</li> <li>- <b>Malformaciones:</b> síndrome de falla medular constitucional</li> <li>- <b>Hepatoesplenomegalia:</b> anemias hemolíticas, infecciones (HIV), etiología infiltrativa (Leucemias, mielofibrosis etc.).</li> <li>- <b>Signos neurológicos:</b> déficit de B12</li> </ul>
<b>Laboratorio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hemograma:</b> anemia macrocítica (VCM &gt; 100 fl), reticulocitosis. Evaluación de frotis. Ante el hallazgo de Hipocromia: solicitar perfil de hierro y eventual electroforesis de Hb. Hipersegmentación neutrófila: solicitar dosaje de folatos y de vitamina B12. Morfología de glóbulos rojos: la presencia de poiquilocitosis orienta al diagnóstico de anemia hemolítica de causa intra-extracorpúscular.</li> <li>- <b>Orina completa:</b> proteinuria (descartar síndrome de Imerslund Gräsbeck)</li> <li>- <b>Química:</b> aumento de bilirrubina indirecta y de LDH: orienta a patología hemolítica- eritropoyesis ineficaz.</li> <li>- Haptoglobina disminuida: eritropoyesis ineficaz; Hepatograma: bilirrubina directa y aumento de la Gama glutamiltranspeptidasa: descartar alcoholismo.</li> <li>- <b>Básico de coagulación:</b> descartar hepatopatía y hemorragia.</li> <li>- <b>Serologías:</b> descartar HIV, Parvovirus, Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes 6 en aplasia eritríde.</li> <li>- Realizar <b>estudios de malabsorción</b> en pacientes con diarreas crónicas (déficit de folatos y B12).</li> <li>- <b>Otros: Hb fetal elevada:</b> descartar síndrome de falla medular constitucional, SMD, monosomía 7, síndrome mieloproliferativo.</li> <li>- <b>Citogenético con DEB +:</b> anemia de Fanconi</li> <li>- <b>Coombs (+):</b> descartar anemia hemolítica autoinmune.</li> <li>- <b>Colagenograma (+):</b> descartar colagenopatías y patología autoinmune.</li> </ul>

Cuando el interrogatorio, el examen físico, el frotis de SP y los dosajes de fólico y B12 no conducen al diagnóstico de la causa de macrocitosis evaluar exhaustivamente enfermedad hepática o hipotiroidismo. En pediatría, la macrocitosis con dosaje de B12 normal, con compromiso neurológico deberá

solicitarse dosaje de ácido metilmalónico, homocisteína y metionina. La MO será evaluada en forma individual como así también otros estudios: marca-

ción Inmunológica, citometría de flujo y citogenético (**Tabla 8**).

**Tabla 8:** patrones medulares y orientación diagnóstica de macrocitosis:

Patrón	Descartar
<b>Aplasia eritroide</b>	- Patología constitucional (anemia de Blackfan Diamond) - Infecciones (parvovirus, HIV etc.) - Enfermedad inmunológica - SMD - Drogas
<b>Hiperplasia eritroide con cambios megaloblásticos</b>	- Deficiencia de fólico y de B12 - SMD - Anemia Diseritropoyética
<b>Hiperplasia eritroide sin cambios megaloblásticos</b>	- Anemia hemolítica
<b>Infiltración</b>	.Leucemias, linfomas, metástasis etc.
<b>Aplasia global</b>	.Anemia aplásica constitucional y adquirida

**Declaración de conflictos de interés:**

Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

**Bibliografía**

1. Pappo As, Field BW et al. Etiology of red blood cell macrocytosis during childhood: impact of new diseases and therapies. *Pediatrics* 1992; 89: 1063-1067.
2. P. Veda Evaluation of Macrocytosis in Routine Hemograms *Indian J Hematol Blood Transfus* (Jan-Mar 2013) 29(1):26–30
3. Koury MJ et al. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Review*. 2014
4. Zymmerman J. MD Selhub J. PhD, Rosenberg IH MD. Competitive inhibition of folate absorption by dihydrofolate reductase inhibitors, trimetoprim and pyrimethamine. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46: 518-22
5. Shinsaku Imashuku Naoko Kudo Shigehiro Kaneda. Spontaneous resolution of macrocytic anemia: old disease revisited. *Journal of Blood Medicine* 2012;3 45–47
6. Rauw J, Wells RA, Chesney RA, Reis M, Zhang L, Buckstein R. Validation of a scoring system to establish the probability of myelodysplastic syndrome in patients with unexplained cytopenias or macrocytosis. *Leuk Res.* 2011 Oct;35(10):1335-8.

7. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, et al. Markers of inflammation and mortality in a cohort of patients with alcohol dependence. *Medicine (Baltimore)* 2015 Mar;94(10):e607
8. Smith C, Gasparetto M, Jordan, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol* 2015;815:349-59
9. López L, Hasle H, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative Disorders in children. Chapter 1
10. Stabler S et al. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368:149-160
11. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Nutr Rev* 2013 Feb;71(2):110-7.
12. Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Pernicious anemia. From past to present. *Autoimmun Rev* 2014 Apr-May;13(4-5):565-8
13. Rojas Hernández CM, O TH. Advances in mechanisms, diagnosis, and treatment of pernicious anemia *Discov Med.* 2015 Mar;19(104):159-68.
14. Sergey N. Fedosov, Alex Brito, Joshua W. Miller, Ralph Green and Lindsay H. Allen. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points *Clin Chem Lab Med* 2015; 1-14
15. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Dec;28(6):1031-42.
16. Couturier B. Vitamin B12 deficiency in the context of obesity surgery. *Rev. Med. Brux.* 2014, Sep;35(4):258-61
17. Fumio Watanabe, Yukinori Yabuta, Tomohiro Bito and Fei Teng Vitamin B<sub>12</sub>-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. *Nutrients* 2014, 6, 1861-1873
18. Kam S. Woo, Timothy C.Y. Kwok and David S. Celermajer Vegan Diet, Subnormal Vitamin B-12 Status and Cardiovascular Health *Nutrients* 2014, 6, 3259-3273;
19. Martha Savaria Morris, Paul F Jacques, Irwin H Rosenberg, and Jacob Selhub Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification 1,2,3,4 *Am J Clin Nutr.* 2007 January; 85(1): 193–200.
20. Andrés E, Perrin AE, et al Anemia caused by vitamin B 12 deficiency in subjects aged over 75 years: new hypotheses. A study of 20 cases. *Rev Md interne* 2000 Nov;21(11):946-54.
21. Yan Ping Qi, Ann N. Et al. The Prevalence of Low Serum Vitamin B-12 Status in the Absence of Anemia or Macrocytosis Did Not Increase among Older U.S. Adults after Mandatory Folic Acid Fortification. *J. Nutr.* 144: 170–176, 2014.
22. Honzik T, Adamacicova M. Et al. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency wath have we learned. *Eur J. Paediatrics Neurol* 2010; 14:488-95
23. Pérez Y, Hertrmf E. Et al. Folato y vitamina B12 en pediatría: mirada actual. *Rev. Ped. Elec:* 2005: vol n:2.
24. Roumelotis N, Dix D. Et al. Vitamin B12 Deficiency in infants secondary to maternal causes. *CMAJ* 2012. October 2, 184 (14) 1593-1598
25. Heaton EB, Savage DG et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency *medicine* 1991; 70: 229-245
26. Dobrozi S, Flood V, et al. Vitamin B12 deficiency: The great masquerader pediatric blood cancer 2014, 61: 753-755.
27. Baumgartner A Et al. Vitamin responsive disorders cobalamin, folate, biotin, vitamin B12. *Handbook of clinical neurology* 2013. Vol 113 (3<sup>rd</sup> series) Chapter 184.
28. Grasbeck R Et al. Imerslun Grasbeck Syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet Journal of rare disease* 2006: 1-17.
29. Watkins D, Rosenblat D. Et al. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism *american journal of medicine genetics* 2011: 157: 33-44.

30. Abourazzak S, Chaouki M. Et al. Arch Ped 2012. 19: 616-619.
31. Oberley M, Yang D. Et al. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. American J. Hematology 2013. 88: 522-526
32. Bravo P, Castro G et al. Errores congénitos del metabolismo de la vitamina B12. Revista Chilena de pediatría 2014. 85, 4: 421 -427
33. Nattan and Oskis. Hematology of infancy and childhood. 7 edition, section III
34. Whitehead M, et al. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. British Journal of haematology 2006. 134: 125- 136.
35. Iolascon A, Esposito M, Russo R, Russo R. et al. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias from morphology to molecular approach. Hematologica 2012, 97 (12): 1786\_1793
36. Chirnomas D, Kupfer G et al. The inherited bone marrow failure syndromes Pediatr Clin N Am 2013. 60: 1291-1310
37. Kaferle J, Strzoda L. Et al. Evaluation of macrocytosis. Am Fam Physiciam 2009, Vol 79 (3) 203-208