

# Anemia megaloblástica



Musso AM.

REVISION

Correspondencia: Junín 1054 - PB. Dto. F 1113 Capital

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 1: 31-34  
Enero - Abril

## DEFINICION

La anemia megaloblástica se caracteriza por ser macrocítica, saturada, con anormalidades madurativas en las tres progenies medulares. Su manifestación sobresaliente es el gigantismo celular y el asincronismo madurativo, entre el núcleo (juvenil) y el citoplasma (más maduro), de los progenitores eritroides o megaloblastos. En estas células, la cromatina se presenta como una malla abierta, con condensaciones granulares especialmente en las proximidades de la membrana nuclear. La producción de hemoglobina le confiere un aspecto maduro al citoplasma, mientras que los núcleos aún presentan signos de inmadurez. También es característico observar mielocitos y metamielocitos gigantes, así como megacariocitos con abundante citoplasma y múltiples lobulaciones nucleares. En sangre periférica se observan neutrófilos hiperlobulados (más de 5 lóbulos nucleares: polilobocitos) y puede presentarse leucopenia y/o trombocitopenia. Los eritrocitos son grandes (macroovalocitos), de diversos tamaños (anisocitosis), y pueden presentar inclusiones (cuerpos de Howel-Jolly, punteado basófilo). El número de reticulocitos es proporcionalmente bajo para el grado de anemia (hiporregenerativa).

## FISIOPATOLOGIA

La megaloblastosis tiene su origen en una síntesis defectuosa del ácido desoxirribonucleico (ADN) y afecta a todas las células capaces de proliferar y dividirse. Las poblaciones celulares con mayor capacidad proliferativa ("turn-over" rápido) son las primeras en manifestar la alteración morfológica, ej.: progenies medulares, células gonadales y epitelios mucosos especialmente. Estas modificaciones pueden objetivarse en

el estudio citológico de la médula ósea, así como con la citología exfoliativa de mucosa oral, gástrica, vaginal, etc.

La alteración en la síntesis del ADN (fase S) y en su duplicación, necesaria para la división celular (fase M), provoca la activación de mecanismos que precipitan la apoptosis. La destrucción intramedular de los progenitores hemopoyéticos, la disminución de la capacidad regenerativa y el acortamiento de la supervivencia eritrocitaria son causa de las citopenias. La anemia, entonces, es la resultante de la eritropoyesis infectiva y de la hemólisis.

Las causas de la alteración en la síntesis del ADN pueden ser congénitas o adquiridas y afectar:

1. el metabolismo de la vitamina B12;
2. el metabolismo del folato;
3. la síntesis de purinas;
4. diversas enzimas (ej. ribonucleótido-reductasa, polimerasas del ADN, etc.).

## FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LOS FACTORES DE MADURACION

1. Vitamina B12: La adenosilcobalamina es coenzima de la metilmalonil-CoA- mutasa, necesaria para la formación de ácido succínico a partir del ácido propínico (ciclo de Krebs).

La metilcobalamina es la coenzima necesaria para la síntesis de metionina a partir de homocisteína y de 5-metiltetrahidrofolato (MTHF), regenerando así tetrahidrofolato (THF) necesario para la síntesis de timidilato (ADN).

La síntesis de los poliglutamatos del ácido fólico (folato intracelular) y de la sulfoadenosilmetionina (SAM), que participa en la síntesis de mielina, dependen de la presencia de vitamina B12.

2. Folatos: Participan en la síntesis de purinas, con la introducción de los átomos de carbono en las posiciones 2 y 8 del anillo.

Como transportadores de metilos, junto con la vitamina B12, actúan en la metilación de la desoxiuridina-monofosfato para la síntesis de desoxitimidina-monofosfato (ADN).

Participan en la síntesis de la metionina (a partir de homocisteína) y de la glicina (a partir de la serina), en este último caso junto con el piridoxal fosfato (vitamina B6).

Son necesarios para la formación de ácido glutámico, a partir de la histidina.

Participan en la actividad de transmisores sinápticos.

Sus metabolitos activos son el THF, el 5, 10-metilen-THF y el 5-formil-THF (ácido folínico).

### CAUSAS CONOCIDAS DE MAGALOBlastOSIS

- Deficiencia de vitamina B12 y/o folato (aporte-demanda-absorción-utilización-excreción).

- Dietas carenciales.

- Alcoholismo.

- Medicaciones (ej. metotrexato, pirimetamina, hidantoinatos, trimetoprima, anticonceptivos orales, óxido nítrico, etc.).

- Alteraciones en la función del factor intrínseco (FI).

- Enfermedades médicas o quirúrgicas que comprometen la función del estómago, del yeyunoíleon y/o del hígado.

- Deficiencia congénita de transcobalamina II (TCII).

- Oroticoaciduria congénita y otras deficiencias enzimáticas.

### POBLACIONES A RIESGO Y MOTIVO DE CONSULTA

- Los niños, los ancianos, las mujeres embarazadas, los adictos al alcohol y/o a drogas, los pacientes con enfermedades crónicas (neuropsiquiátricas inclusive), los portadores de enfermedad hemolítica crónica, son poblaciones a riesgo.

- Los motivos de consulta, aunque variados, con frecuencia son:

Anemia. Macrocitosis.

Glositis y otros trastornos gastrointestinales.

Disnea de esfuerzo; palpitaciones.

Insuficiencia coronaria; insuficiencia cardíaca.

Síntomas neurológicos y psiquiátricos.

Síndrome purpúrico.

Infertilidad. Amenorrea.

### CUADRO CLINICO Y HEMATOLOGICO

- Los síntomas pueden ser propios de la anemia y de la afección que causa la deficiencia de los Factores de

Maduración. Comprenden el aparato digestivo y los sistemas respiratorio, cardiovascular y neurológico principalmente.

- Los signos suelen ser: palidez, subictericia o ictericia, glositis, insuficiencia cardíaca, esplenomegalia leve, hipoestesia e hiporreflexia de miembros inferiores, alteraciones en la marcha, en la batiestesia, palestesia y estereognosia (estos últimos sólo en la deficiencia de vitamina B12).

- El estudio de sangre periférica suele mostrar: anemia macrocítica saturada (salvo cuando se asocia deficiencia de hierro) y polilobocitos. La neutropenia y la trombocitopenia no son frecuentes y su presencia no tiene relación con la severidad de la deficiencia. Los reticulocitos suelen estar aumentados porcentualmente, pero no en valores absolutos.

- El estudio de la médula ósea muestra celularidad aumentada con hiperplasia eritroide. La maduración es megaloblástica, como se describió anteriormente (ver "Definición"). La coloración para hierro (técnica de Perls) suele poner en evidencia un aumento del hierro de depósito (que se moviliza rápidamente cuando se corrige la megaloblastosis). La coloración de PAS puede mostrar eritroblastos con inclusiones positivas intranucleares.

- Los estudios bioquímicos generales pueden mostrar aumento de: bilirrubina no conjugada en suero, L.D.H. sérica, hidroxibutirato deshidrogenasa sérica, metahemalbúmina sérica, ferritina sérica, urobilinuria. También suele observarse disminución de: haptoglobina sérica, potasemia.

- Los estudios especializados, tendientes al diagnóstico de la deficiencia, incluyen: concentración de vitamina B12 en suero (N: 160-925 ng/l), TC II en suero y saturación de la misma (holo-TC II: aprox. 75 pg/ml), folato en suero (N: 3-15 mcg/l), folato en eritrocitos (N: 160-640 mcg/l), homocisteína en plasma (N: 5-15 micromol/l), ácido metilmalónico (AMM) en plasma (N: 0,1-0,4 micromol/l) y en orina (N: <4 mg/24 horas), anticuerpos antifactor intrínseco, anticuerpos anticélulas parietales, absorción intestinal de vitamina B12 (Schilling) y folato, prueba de supresión de la desoxiuridina en médula ósea (dUST).

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se deben considerar diferentes aspectos, a saber:

- macrocitosis,
- polilobocitosis,
- anemia megaloblástica,
- alteración metabólica.

1. Macrocitosis que no se corrige con la administración de Factores de Maduración, puede observarse en:

- reticulocitosis (>20%),
- alcoholismo,
- hepatopatía aguda o crónica.

- ictericia obstructiva,
- esplenectomía,
- aplasia medular,
- síndrome mielodisplásico,
- hipotiroidismo,
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

2. Polilobocitosis sin relación conocida con el metabolismo de la vitamina B12 o del folato, se encuentra en:

- polilobocitosis familiar (hereditaria),
- hipertermia > 40° (en la crisis),
- quemaduras extensas.

3. La Anemia Megaloblástica requiere hacer diagnóstico diferencial con otras formas de anemia cuando su cuadro clínico y hematológico no es típico. Esto sucede, especialmente, cuando se asocia deficiencia de hierro y se observa "megaloblastosis intermedia" en la médula ósea. La presencia de polilobocitos en la sangre periférica permite orientar el diagnóstico, aunque la morfología eritrocitaria no sea típica.

Cambios "megaloblastoides" en médula ósea, sin polilobocitos en sangre periférica, pueden encontrarse en síndromes mielodisplásicos y en leucemias agudas (M6 especialmente).

4. En la tabla siguiente se esquematizan los resultados que se obtienen, según la deficiencia que da origen a la Alteración Metabólica:

	Def. vit. B12	Def. folato
Vitamina B12 sérica	Disminuida	Normal
Folato sérico	N o Aument.	Disminuido
Folato en eritrocitos	N o Dismin.	Disminuido
TC II y Holo-TC II	Disminuida	Normal
Homocisteína en plasma	Aumentada	Aumentada
AMM en plasma/orina	Aumentado	Normal
dUST corrige con	Vit. B12, ácido fólico, ácido folínico	Acido fólico, ácido folínico

La concentración sérica de vitamina B12 puede ser normal y haber deficiencia tisular de la misma (ej. deficiencia congénita de TC II; inhalación de óxido nitroso; ancianos y pacientes neuropsiquiátricos), y lo mismo puede suceder con el folato sérico (ej. ingesta reciente; hemólisis de la muestra; deficiencia de vitamina B12 asociada). En estos casos, la investigación del AMM y de la homocisteína adquieren especial importancia.

Convendrá recordar que, el AMM en plasma aumenta en la insuficiencia renal crónica (IRC) y su determinación en la orina, corregida por la concentración de creatinina, permite diferenciar la verdadera deficiencia de vitamina B12. La concentración plasmática de homocisteína aumenta, sin relación con la vit. B12 o el folato, en defectos propios de su metabolismo (asociados o no a fenómenos trombóticos), en la deficiencia

de piridoxina (vitamina B6), en el hipotiroidismo y también en la IRC.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia megaloblástica se hace administrando la vitamina apropiada, cuya deficiencia causa la magaloblastosis. Para ello, actualmente se dispone de:

- hidroxicoalamina,
- cianocobalamina (no es fisiológica),
- ácido pteroilglutámico (ácido fólico),
- ácido folínico (leucovorina).

Ante la duda, se debe iniciar el tratamiento administrando hidroxicoalamina y leucovorina, luego de realizado el estudio de sangre y médula ósea, y habiendo tomado muestras para el dosaje de las vitaminas y los metabolitos (AMM y homocisteína).

Es aconsejable suplementar con potasio por vía oral a los ancianos, si no hay contraindicación, durante 10 días aproximadamente.

La transfusión de glóbulos desplasmatisados se reserva para pacientes con anemia severa, sintomática, y debe realizarse muy lentamente para evitar la descompensación cardíaca.

La "prueba terapéutica" con hidroxicoalamina intramuscular en dosis de 1-2 mcg/día, y con ácido fólico en dosis de 100-200 mcg/día, después de evaluar la respuesta reticulocitaria durante 10-12 días para cada uno de ellos, permite avalar el diagnóstico de la deficiencia. Las dosis farmacológicas producen una respuesta inespecífica en forma cruzada.

La vía de administración de los Factores de Maduración depende del eventual compromiso del aparato digestivo. Si bien las dosis muy elevadas de estas vitaminas pueden absorberse por difusión simple tanto en el yeyuno como en el ileon, es conveniente recurrir a la vía intramuscular para asegurar el tratamiento en los pacientes que presentan afecciones gastrointestinales.

La dosis habitual de hidroxicoalamina (o de cianocobalamina) es 1 mg. y la misma puede administrarse por vía intramuscular, en forma diaria, semanal o mensual, según la patología y la respuesta al tratamiento.

La dosis de ácido fólico es 1 mg/día, por vía oral. Existen específicos con concentraciones de 15 mg. para administración parenteral, cada 7-15 días.

La dosis de ácido folínico, en las anemias megaloblásticas por interferencia medicamentosa (ej. metotrexato, pirimetamina, etc.) o por defecto de la dihidrofolato-reductasa, es de 3-5 mg. por vía intramuscular (su absorción intestinal es muy irregular), una o dos veces por semana.

La duración del tratamiento depende de la afección que provocó la deficiencia. En la anemia perniciosa esencial, por ej., el tratamiento es permanente. En la anemia megaloblástica por deficiente aporte alimentario se hará hasta la normalización de la dieta.

Nunca debe darse ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B12 a pacientes en los que no se haya descartado por completo la deficiencia de vitamina B12, ya que se corre el riesgo de desencadenar o agravar un síndrome neurológico por degeneración de los cordones posterolaterales de la médula espinal ("mielosis funicular").

La falta de respuesta al tratamiento específico debe hacer pensar en: deficiencia mixta (vitamina B12 y folato), presencia de antagonistas, deficiencia de hierro, deficiencia de tiamina, otras patologías asociadas (infección, enfermedad inflamatoria, neoplasia, hipotiroidismo u otras endocrinopatías, síndrome mielodisplásico). Es conveniente revisar la medicación administrada, la vía de administración y la dosis indicada.

## REFERENCIAS

- Hoffbrand, AV and Pettit JE. *Essential haematology*. Blackwell Scientific Publications. 1993; Oxford-London. Third Ed.
- Wickramasinghe SN, Guest Ed. *Megaloblastic Anaemia*. Bailliere's *Clinical haematology*. 1995; Vol. 8, Number 3, September.
- Musso AM y Santos MI. *Anemia Megaloblástica*. Hematología-Oncología, JC Sánchez Avalos & RD Chacón, *Biblioteca de Medicina*. 1995; Ed. El Ateneo, Bs. As., pág. 32-43.
- Green R. The Diagnostic Approach to Macrocytic Anemias. *Sangre*. 1993; 38 Supl., 2: 37-46.
- Curtis D. et al. Elevated serum homocysteine as a predictor for vitamina B12 or folate deficiency. *Eur. J. Haematol*. 1994; 52: 227-232.
- Jacobsen DW. et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem*. 1994; 40: 87-881.
- Rasmusen K. Solid-phase sample extraction for rapid determination of methylmalonic acid in serum and urine by a stable-isotope-dilution method. *Clin Chem*. 1989; 35: 260-264.
- Green R. and Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology*. 1995; 45: 1435-1440.
- Remacha AF et al. Serum erythropoietin and erythroid activity in vitamin B12 deficiency. *Haematologica*. 1997; 82: 67-68.