

Macrocitosis: a propósito de un caso detectado en Atención Primaria

B. Lozoya Serrano^a, M. Morante Alcántara^a, F.J. Agüera Font^a, R. Collados Navas^a y A. Rosillo González

^aMédicos residentes de tercer año.

Centro de Salud Barajas. Instituto Madrileño de La Salud. Área 4 de Atención Primaria. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La macrocitosis se define por un volumen corpuscular medio (VCM) mayor de 100. El 95% de las macrocitosis son anemias megaloblásticas carenciales por déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico. El 5% restantes son macrocitosis no megaloblásticas secundarias a etilismo crónico, hepatopatías crónicas, hipotiroidismo y otras causas menos frecuentes. Las anemias macrocíticas constituyen la mitad de las anemias detectadas en mayores de 65 años, puesto que su prevalencia aumenta con la edad¹. La causa más frecuente de déficit de vitamina B₁₂ es la anemia perniciosa secundaria a gastritis crónica atrófica.

Las anemias megaloblásticas causadas por deficiencia de vitamina B₁₂ o folato tienen en común una alteración en la síntesis de ADN. A causa de la disminución de velocidad de síntesis de ADN, se produce un retardo en la división celular, y eso provoca los cambios morfológicos característicos de las anemias megaloblásticas, consistentes en un gran tamaño de los precursores de células sanguíneas en la médula ósea y sangre periférica, en todas las series hematológicas.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 73 años, procedente de otro centro de salud, que como único antecedente personal de interés presenta hipercolesterolemia en tratamiento dietético, que acude a consulta para control analítico, donde destaca una hemoglobina y hematocrito normales con un VCM de 108, con hipercolesterolemia de 256 mg/dl y bilirrubina de 1,4 mg/dl, con resto de parámetros dentro de límites normales.

En la anamnesis el paciente niega consumo de alcohol y de medicación habitual, realizando habitualmente dieta variada pobre en grasas como tratamiento para su hipercolesterolemia. No se objetivan otros hallazgos en la anam-

nesis por órganos y aparatos y no hay alteración alguna en la exploración física.

Se repite analítica que confirma los resultados con hallazgo de LDH de 350 UI/ml, vitamina B₁₂ de 56 UI/ml (140-700), ácido fólico de 3,5 UI/ml (1,8-9) y TSH y T4 dentro de límites de referencia para el laboratorio.

Ante dichos hallazgos se pauta tratamiento con vitamina B₁₂ por vía intramuscular, y se continúa el estudio con realización de endoscopia digestiva alta con resultado de una hernia de hiato de 3 cm. Patrón vascular en fundus y cuerpo sugestivo de gastritis atrófica. Pliegues disminuidos con píloro centrado y permeable. Bulbo duodenal normal con pólipos pediculados de 5 mm en la cara inferior de la segunda porción duodenal que se extirpa y biopsia. Se realizan anticuerpos anticélula parietal que son positivos con diagnóstico final de macrocitosis megaloblástica secundaria a gastritis atrófica autoinmune o anemia perniciosa.

DISCUSIÓN

Dentro de la etiopatogenia de macrocitosis en Atención Primaria destacan causas primariamente no hematológicas (aproximadamente el 5% en el total de las macrocitosis), principalmente el consumo excesivo de alcohol (que la provoca en ausencia de anemia e incluso de alteraciones hepáticas), las hepatopatías crónicas (sobre todo cirrosis y hepatitis alcohólicas), el hipotiroidismo, la neumopatía crónica y el consumo de tabaco^{2,3}. Consecuentemente ante todo paciente en que se detecte una macrocitosis, como primer paso diagnóstico se realizará una anamnesis detallada sobre hábitos tóxicos, antecedentes personales (hepatopatías, enfermedades tiroideas, etc.) así como una determinación analítica de función hepática, hormona estimulante del tiroides (TSH) y si es posible marcadores de consumo de alcohol (gammaglutamil transpeptidasa y transferrina deficiente en carbohidratos ante sospecha de consumo excesivo de alcohol con negación por parte del paciente).

La macrocitosis de causa hematológica más frecuente en Atención Primaria es la anemia megaloblástica que se produce por alteración en la síntesis de ADN con tamaño final del hematíe mayor de lo normal. Es frecuente que la

Correspondencia:

B. Lozoya Serrano.

Avda. del General Perón n.º 14 2.º H.
28020 Madrid.

Recibido el 8-05-2002; aceptado para su publicación el 21-11-2001..

anemia megaloblástica se manifieste por un aumento del VCM de los hematíes ($> 105-110$ fl o hasta > 120) en un análisis de rutina, sin otro tipo de sintomatología, hasta que los niveles de hemoglobina disminuyen de forma tan acusada que provocan al paciente un síndrome anémico con astenia, anorexia, palpitaciones, etc.⁴. La sospecha de anemia megaloblástica es fácil en presencia de hallazgos hematológicos típicos (VCM elevado, hallazgos típicos en frotis de sangre periférica, etc.) Acompañando a estos hallazgos es casi constante el incremento de deshidrogenasa láctica (LDH) y de bilirrubina indirecta, que son reflejo de la hemólisis intramedular⁵. Es más difícil cuando el paciente presenta sintomatología neurológica o psiquiátrica en ausencia de manifestaciones hematológicas. Así, dentro de las manifestaciones clínicas de la anemia megaloblástica, pueden aparecer:

– Neuropatía periférica con predominio en miembros inferiores, con parestesias, acoramiento distal o hiporreflexia.

– Afectación medular (degeneración combinada subaguda) con afectación de la mielina de los cordones posteriores y laterales, que cursa con parestesias y pérdida de la sensibilidad vibratoria precoz, ataxia sensorial con Romberg positivo y debilidad de los miembros con espasticidad y signo de Babinsky positivo.

– Síntomas psiquiátricos que varían desde alteraciones de la personalidad y pérdida de memoria hasta psicosis franca o depresión, cuadros que suelen estar asociados con fases avanzadas de la anemia megaloblástica.

La causa más frecuente de anemia megaloblástica es la carencia por déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico. Por tanto ante la sospecha de que una anemia macrocítica sea un anemia megaloblástica, es obligado tipificar cuál es el déficit vitamínico subyacente, determinando los valores de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Aunque los niveles descendidos de B₁₂ confirman el déficit, hay que tener en cuenta que la B₁₂ puede disminuir en algunos déficits de folato, en pacientes con ferropenia, en el mieloma múltiple y sida, así como al final del embarazo, sin que exista un verdadero déficit en los tejidos, y que pueden encontrarse valores falsos dentro de los rangos de normalidad en algunos síndromes mieloproliferativos. Lo mismo ocurre con el ácido fólico, ya que variaciones dietéticas en los días previos a la realización de la determinación provocan cambios en sus valores que pueden dificultar el diagnóstico y pueden elevarse en sujetos con déficit de B₁₂. En general con valores de B₁₂ < 100 pg/ml se puede hablar de diagnóstico de certeza, con valores entre 150-200 es sugestivo de deficiencia de B₁₂ y con valores > 150 pero < 200 se requieren estudios adicionales para el diagnóstico⁶. Cuando existan dudas diagnósticas, con niveles séricos de vitaminas en el límite de la normalidad, es útil la determinación de homocisteína y ácido metilmalónico, puesto que estos dos metabolitos son muy sensibles al estado de B₁₂ y fólico (se incrementan sus niveles en el 96% de los casos de déficit de B₁₂ y en 91% de casos de déficit de fólico) pero no son muy específicos,

cos, por lo que algunos autores no están de acuerdo con su utilidad⁷⁻⁹.

Otras causas de anemia macrocítica de origen hematológico son los síndromes mielodisplásicos (SMD), la invasión medular y la aplasia medular, que cursan con reticulocitos bajos al igual que la anemia megaloblástica, la hemólisis y la hemorragia aguda que cursan con reticulocitos altos, por lo que su determinación es útil en el diagnóstico diferencial. En una anemia macrocítica hiporregenerativa, descartada la anemia megaloblástica, es obligado descartar la afectación medular, sobre todo si existe leucopenia y trombopenia asociadas. También resulta de gran valor la realización de un frotis de sangre periférica dado que aporta datos útiles para el diagnóstico diferencial, por ejemplo en la anemia megaloblástica aparecen datos característicos y casi constantes como la anisocitosis, la aparición de macroovalocitos y la hipersegmentación de los neutrófilos ($> 5\%$ tienen más de 5 o más lóbulos)^{5,10,11}, en los SMD aparecen datos de displasia en las diversas series en sangre periférica, etc.

Las causas más frecuentes de déficit de vitamina B₁₂ son la anemia perniciosa (por malabsorción secundaria a déficit de factor intrínseco) y el aporte insuficiente (vegetarianos estrictos). Las causas más frecuentes de déficit de folatos son las nutricionales, por desequilibrio entre el aporte y las necesidades, dado que sus depósitos son escasos (por ejemplo en embarazo, lactancia, prematuros, neoplasias, etc.). Entre otras causas menos frecuentes destacan las alteraciones a nivel gástrico (gastrectomizados, hipoclorhidrias), las alteraciones a nivel intestinal (insuficiencia pancreática, Zollinger Ellison o secuestro intraluminal) o alteraciones a nivel de mucosa ileal (by-pass, resección, espirue, etc.) así como las secundarias a toma de fármacos antagonistas del fólico (metotrexato, trimetropim, anticonvulsivantes, etc.) más frecuentes en medio hospitalario y los errores congénitos^{4,8}.

La vitamina B₁₂ se adquiere en los alimentos de origen animal como vísceras, huevos, pescados y carnes. En el estómago llega unido a proteínas de las que se separa por acción del ácido clorhídrico y el pepsinógeno. La vitamina B₁₂ libre se une a las proteínas R segregadas en el estómago y llega al duodeno donde queda de nuevo libre a través de las enzimas pancreáticas, uniéndose al factor intrínseco producido en el fundus gástrico que le lleva hasta el ileon terminal donde existen receptores para el mismo que permiten su absorción. El ácido fólico no se sintetiza en el organismo, siendo su única fuente de ingreso la dieta, principalmente frutas y verduras frescas. Se absorbe en el duodeno y primeras asas yeyunales¹⁰.

Como ya se ha comentado, de las causas de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂, la más frecuente es la anemia perniciosa¹². La anemia perniciosa es asintomática durante años, sin desarrollar anemia hasta 20-30 años después de comenzada la lesión gástrica que la origina, su prevalencia aumenta con la edad, con una edad media al diagnóstico de 60 años y con un ligero predominio en las mujeres. Existen factores genéticos en relación con la enfermedad demostrado por el hecho de que la frecuencia de

la enfermedad entre los parientes de un enfermo se sitúa en torno al 20%, así como que existe mayor frecuencia de autoanticuerpos en los familiares que en las personas normales (30% de familiares sanos de primer grado presentan anticuerpos anticélulas parietales)^{4,9}. Así mismo es frecuente que se asocien otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, diabetes y vitílico.

La lesión gástrica que provoca la anemia perniciosa es la gastritis crónica atrófica. Bajo el concepto de gastritis crónica se incluye cualquier tipo de inflamación de la mucosa gástrica. Es difícil clasificar los distintos tipos. Clásicamente se utilizaba la clasificación de gastritis atrófica tipo A (predominante en cuerpo y a menudo con componente inmunológico), gastritis tipo B (superficial y predominante en el antro) y gastritis tipo C (de origen químico). Desde el año 1994, mediante la realización de biopsias en las endoscopias, la gastritis quedó clasificada en aguda, crónica y formas específicas, dividiendo a la gastritis crónica en atrófica y no atrófica, aunque estos conceptos están en continua revisión¹³.

Los pacientes afectos de gastritis atrófica grave del cuerpo y fundus gástrico sufren la pérdida de las células parietales que producen el ácido provocando hipoclorhidria o aclarhidria y la pérdida del factor intrínseco necesario para la absorción de la vitamina B₁₂, cuyo déficit provoca la anemia perniciosa. En este síndrome se afecta sobre todo el cuerpo gástrico y se ha implicado un factor inmunológico en su patogénesis, dado que es frecuente la aparición de anticuerpos antimucosa gástrica en estos pacientes. Así el 90% de los pacientes con anemia perniciosa presentan anticuerpos anticélula parietal (se encuentran en el 3%-5% de individuos sanos) y el 70% anticuerpos específicos antifactor intrínseco. Se admite que un déficit de vitamina B₁₂ asociado a la presencia de anticuerpos antifactor intrínseco es casi diagnóstico de anemia perniciosa y no habría que continuar el estudio. Cuando en el estudio no se detecten anticuerpos antifactor intrínseco, la prueba de Schilling confirmará la existencia de malabsorción de vitamina B₁₂ por déficit de factor intrínseco. La prueba de Schilling consta de dos pasos: en el primero el paciente ingiere una dosis de cobalamina radiactiva oral y 1 mg de cianocobalamina intramuscular para saturar las proteínas plasmáticas. Luego se mide la radiactividad en orina de 24 horas, detectándose en condiciones normales un 5% o más de la radiactividad administrada. Si la excreción es menor se confirma la malabsorción de cobalamina y se realiza el segundo paso. En este segundo paso se añade a la cobalamina marcada, factor intrínseco, y si la excreción urinaria se corrige se confirma la presencia de déficit de factor intrínseco¹³.

Con el diagnóstico de anemia perniciosa, es aconsejable realizar endoscopia que aparte de confirmar las alteraciones macroscópicas propias de la gastritis atrófica, con adelgazamiento de la mucosa y pérdida de los pliegues gástricos, puede objetivar la presencia de pólipos hiperplásicos o inflamatorios (prevalencia 10%-40 %), que deben ser vigilados puesto que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma en estos pacientes es dos o tres veces mayor que la población general⁶.

El tratamiento de la anemia perniciosa consiste en la administración de vitamina B₁₂ por vía parenteral de 1 mg al día durante la primera semana, continuando con dos dosis en la segunda semana y una dosis semanal la tercera y cuarta semanas, manteniendo el tratamiento con una dosis mensual de por vida. Generalmente aparece una crisis reticulocitaria a los 4-8 días, con normalización de las cifras de hemoglobina en aproximadamente uno o dos meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician* 1996;53(1): 155-62.
2. Hoffbrand V. ABC of clinical haematology: macrocytic anaemias. *BMJ* 1997;314-430.
3. Torres MJ, Sarra N, Aragones E, Saún N, Gómez A, Llorente A. Diagnóstico y tratamiento de las anemias en Atención Primaria. *Atención Primaria* 1990;7(2):137-40.
4. Martínez Sánchez P. Anemias por alteración de la síntesis de ADN. Anemias megaloblásticas. *Medicine* 2001;8(50):2646-53.
5. Calvo Romero JM, Magro Ledesma D, Arrebola García JD, Romero Requena J, Ramos Salado JL, Bureo Dacal JC. Anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas. *Anales de Medicina Interna* 1999; 16(12):626-9.
6. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ, Higgins JA, Zinsmeister AR. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clinics Proc* 1985;60(7):444-8.
7. Klee G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clinical Chemistry* 2000;46(8B):1277-83.
8. Savage DG, Ogundipe A, Allen R, Stabler SP, Lindenbaum J. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *The American Journal of the Medical Sciences* 2000;319(6)343-52.
9. Casals Fransi J, Matamoros Irabola J, Vila Planas J. Anemias macrocíticas. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 1998;6(8):14-32.
10. Babior BM, Bunn HF. Anemias megaloblásticas. En: Harrison, editor. *Principios de Medicina Interna*. 13th ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 1994; p. 1986-93.
11. Bernard J, Lévy JP, Varet B. *Manual de hematología*. 3th ed. Masson.
12. Juncá J. Anemias megaloblásticas. En: Farreras P, Rozman C, editors. *Medicina Interna* 13th ed. Barcelona: Harcourt, 1997; p. 1652-6.
13. Soriano Izquierdo A, Sans Cuffi M, Elizalde Frez JI, Bessa X. *Gastritis y Gastropatías. Enfermedades del Aparato Digestivo II*. *Medicine* 2000;8 (2):6.