

CASO CLÍNICO

Hipervitaminosis B₁₂ y cáncer de recto



Ana María García Rodríguez^{a,*}, Miguel José Sánchez Velasco^b,
Gabriel Carlos Fernández Pérez^c, Angel San Miguel Hernández^d,
Nuria Fernández García^d y José Antonio Garrote Andrade^d

^a Centro de Salud de Laguna de Duero, Laguna de Duero, Valladolid, España

^b Gerencia de Emergencias de Castilla y León, UME de Medina del Campo, Medina del Campo, Valladolid, España

^c Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Río Hortega, Valladolid, España

^d Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Río Hortega, Valladolid, España

Recibido el 2 de agosto de 2016; aceptado el 14 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 12 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Vitamina B₁₂;
Cobalamina;
Hipervitaminosis;
Cáncer

KEYWORDS

B₁₂ vitamin;
Cobalamine;
Hypervitaminosis;
Cancer

Resumen Niveles elevados de vitamina B₁₂ pueden ser relacionados con un alto riesgo de desarrollo de cáncer debido a una alteración de la integridad del ADN, como consecuencia del metabolismo anómalo de la cobalamina. Esto es importante para tener en cuenta la vitamina B₁₂ como marcador tumoral inespecífico en el desarrollo de neoplasias sólidas, una vez descartadas otras patologías serias como enfermedades hematológicas, hepáticas y renales.

Se presenta el caso de un paciente con hipervitaminosis B₁₂ y cáncer de recto.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

B₁₂ hypervitaminosis and rectum cancer

Abstract High extreme values of B₁₂ vitamin could be linked with high risk cancer development throughout the DNA integrity distress because a cobalamine disfunctional metabolism. It's vital to understand the role of B₁₂ vitamin as inespecific tumoral marker in the development of solid neoplasm when other many serious diseases as blood, liver and kidney diseases are rejected.

We report a patient case about B₁₂ hypervitaminosis and rectum cancer.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación del caso

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anmagar67@hotmail.com
(A.M. García Rodríguez).

Se presenta el caso de un paciente de 70 años con neoplasia de recto y múltiples metástasis hepáticas, que manifestó, en los meses previos a su detección, niveles de cobalamina

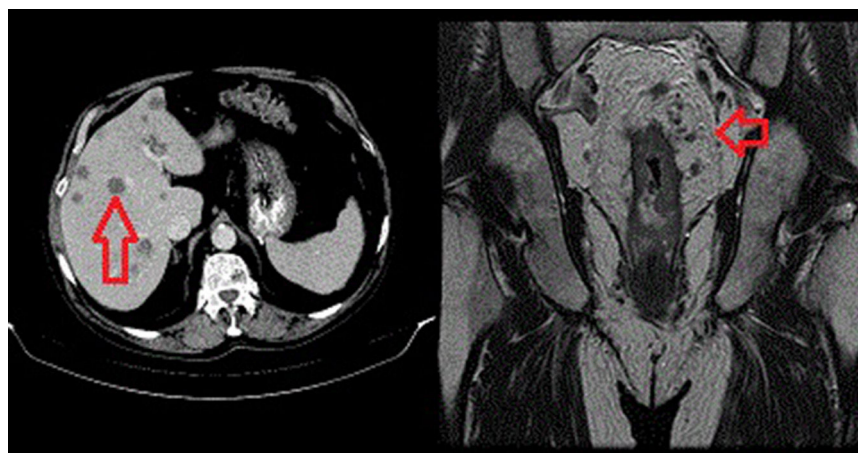


Figura 1 En la imagen derecha se visualiza RM en plano coronal de zona abdominoperineal donde se observa un aumento de grosor de la pared del recto y adenopatías locorregionales. En la imagen izquierda se observa TC en plano transversal con múltiples metástasis hepáticas hipodensas.

> 1.500 pg/ml (vn:180-970) como única alteración analítica y antes de referir sintomatología de tipo digestivo en forma de rectorragias intermitentes y alteración del hábito intestinal (año 2014).

Se trata de un paciente que realizó repetidas consultas, meses previos, por síndrome miccional con disuria y molestias inespecíficas en hipogastrio que no remitieron con el tratamiento convencional y la antibioterapia empírica.

Entre sus antecedentes personales se recogen: exfumador, dislipidemia, hipertensión arterial, fibrilación auricular crónica, trombosis venosa profunda, bronquítico crónico y úlcus gástrico. En tratamiento habitual con acenocumarol, verapamilo 80, ranitidina 150, atorvastatina 40 y bromuro de aclidinio inhalador.

En la exploración se aprecia un buen estado general, con un abdomen blando sin masas ni megalias. Para descartar sintomatología neurológica derivada de un posible déficit de cobalamina se efectúa una primera aproximación analítica, que arroja, en cambio, cifras elevadas > 1.500 pg/ml, con el resto de parámetros en rangos normales (fólico, antígeno sérico prostático, sistemático de orina, hormonas tiroideas, hematemetría y función hepatorenal).

Con posterioridad, el paciente empieza a referir emisión de sangre roja y con coágulos en las heces, por lo que se efectúa un tacto rectal, apreciándose una formación úlcero-vegetante a unos 4 cm de margen anal.

En la analítica ulterior se obtiene un antígeno carbohidrato 19.9 (CA19,9): 479 U/ml (vn 0-37), proteína C reactiva: 15 mg/l (vn 0-10), con antígeno carcinoembrionario y CA125 normales.

Se deriva al servicio de digestivo, que solicita tomografía (TC) toracoabdominal con contraste apreciándose un engrosamiento de la pared del recto de 7 cm, compatible con neoplasia a dicho nivel, múltiples lesiones focales hepáticas (más de 20), hipodensas, localizadas en ambos lóbulos —las mayores de 2 cm—, compatibles con metástasis y adenopatías locorregionales en espacio perirrectal (fig. 1).

La resonancia magnética (RM) de pelvis con contraste cataloga el adenocarcinoma de recto medio en estadio IV (T4b N2 MX) con múltiples metástasis hepáticas bilobares (figs. 1 y 2).

En el servicio de oncología se hace un abordaje inicial con quimioterapia (QT) neoadyuvante esquema Xelox / 7 ciclos,

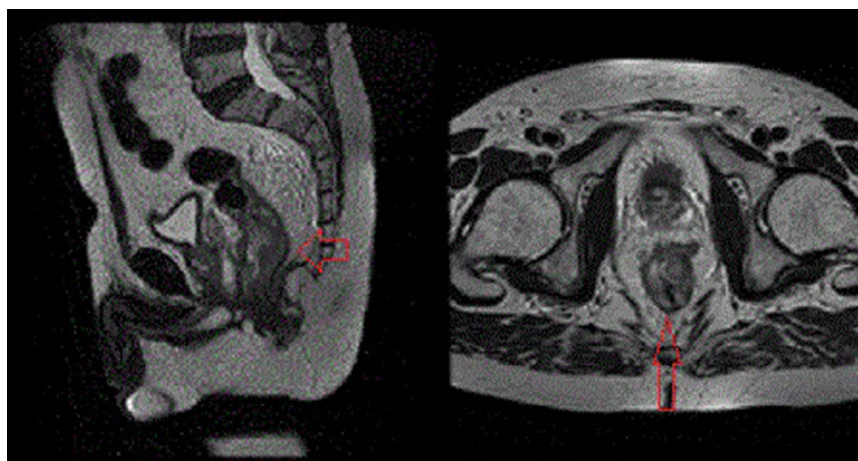


Figura 2 En la imagen izquierda se visualiza RM en plano sagital con ocupación de la luz rectal por masa neoplásica. En la derecha, imagen similar en proyección transversal con ocupación de la luz rectal y el tamaño aumentado del grosor del recto.

con controles de progresión para valorar la resecabilidad de la lesión y el intento de cirugía hepática.

A los 6 meses (año 2015), un nuevo TC y RM de control de la respuesta a quimioterapia muestran una significativa reducción del volumen y la infiltración con respecto al examen previo, por lo que se realiza un ingreso programado para intervención, previa aceptación por el comité de cáncer colorrectal.

Ante los hallazgos ecográficos y anatomopatológicos intraoperatorios, que no demuestran enfermedad activa, se decide la amputación abdominoperineal de adenocarcinoma infiltrante moderadamente diferenciado que invade muscular propia (tercio inferior de recto) sin evidencia de metástasis en las adenopatías aisladas, y se practica una colostomía iliaca izquierda terminal.

A los 2 meses de la intervención, la cobalamina sigue > 1.500 pg/ml. Además, el paciente sufre una anemizaci3n transitoria (resuelta con ferroterapia oral): Hb 10,9 g/dl (vn: 13,2-16,8), RDW 16,3% (vn: 12-14,6) y ferritina 18 ng/ml (vn: 20-300). En la analítica tambi3n se refleja FA 152 U/l (vn: 30-120) y GGT 128 U/l (vn: 0-55), as3 como hipertiroidismo subcl3nico transitorio, con TSH < 0,01 mUI/l (vn: 0,4-5,9), T4 libre 1,92 ng/dl (vn: 0,57-1,53) y T3 libre 6,4 pmol/l (vn: 1,9-6), resuelto espont3neamente en menos de un mes. Por otra parte, las exploraciones de imagen con TC y RM sugieren un aumento de tama3o de las met3stasis hep3ticas.

Se plantea, entonces, una nueva intervenci3n quir3rgica, a los 6 meses de la primera, objetiv3ndose en el acto terap3utico signos macrosc3picos de carcinomatosis e implantes peritoneales m3ltiples metast3ticos. Ante dichos hallazgos se considera irreseccable la enfermedad hep3tica y se cierra la laparotom3a. La anatom3a patol3gica de las biopsias intraoperatorias resuelven hacia infiltraci3n metast3tica por adenocarcinoma colorrectal en h3gado con inflamaci3n cr3nica granulomatosa necrosante.

Se programa de nuevo reinicio de QT paliativa con pauta Aflibercept + FOLFIRI quincenal en 6 ciclos (a3o 2016), tras la buena respuesta de la pauta previa (Xelox), a pesar de la persistencia de neuropat3a grado II en las manos y los pies. Y se coloca un implante de reservorio intravenoso en subclavia izquierda (dispositivo Celsite ST201G), que es bien tolerado por el paciente salvo por acusar una evidente disfon3a. Ante el desarrollo de una posible paresia recurrential derecha se eval3a el t3rax superior para descartar tumor a ese nivel. Tambi3n se consulta el TC efectuado tras el tratamiento con QT (a los 3 meses), que no ofrece signos de progresi3n de enfermedad, no obstante las lesiones metast3ticas hep3ticas.

Se decide continuar con el tratamiento hasta comentar el caso con el comit3 de tumores y valorar la opci3n de radiofrecuencia o cirugía, previa realizaci3n de tomograf3a de emisi3n de positrones (PET), para descartar met3stasis a otros niveles. Y, en caso de no haber opci3n de tratamiento local, seguir efectuando controles o cambiar a mantenimiento con capecitabina.

En la analítica persisten los valores > 1.500 pg/ml de B₁₂, fosfato 4,48 mg/dl (vn: 2,3-3,7) y uratos 10,3 mg/dl (vn: 3,5-7,2), con marcadores tumorales y f3lico normales.

Actualmente el paciente se mantiene con buena calidad de vida, con un resultado de PET normal, y en vigilancia a trav3s de un programa de controles seriados.

Discusi3n

Habitualmente la cobalamina es medida para controlar su deficiencia. Entre un 7 y un 18% de los casos¹⁻³ encontramos una elevaci3n de sus niveles, lo cual suele relacionarse con patolog3as serias, as3 como con un alto riesgo de padecer y/o desarrollar c3ncer^{4,5}. Esto es importante a la hora de tener en cuenta la cobalamina como marcador tumoral inespec3fico⁵⁻⁷ y precoz para neoplasias s3lidas, una vez descartadas enfermedades hematol3gicas², hep3ticas⁴ o renales, y tanto como factor diagn3stico como pron3stico⁸. Algunos estudios correlacionan hipercobalaminemia con disminuci3n de la supervivencia^{6,8,9}.

Solo alrededor del 1% de la cobalamina se encuentra en forma libre. La forma activa (aproximadamente un 20%), con acceso intracelular, circula unida a su transportador espec3fico, la transcobalamina II (TCBII), cuya producci3n es hep3tica, fundamentalmente, y endotelial, monoc3tica o intestinal secundariamente. El complejo circulante cobalamina-TCB forma la holotranscobalamina^{3,7} (HTC). La cobalamina restante (alrededor de 80%) se une a TCB I y III de origen granuloc3tico^{6,7}, y pertenecientes a la familia de haptocorrinas (HC), tambi3n llamadas cobalofilinas o R-binders.

El aumento de cobalamina tiene distintos or3genes⁷: a) incremento de prote3nas transportadoras en neoplasias hematol3gicas (HC) y en s3lidas (TCBII); b) liberaci3n masiva de los reservorios del h3gado en la enfermedad hep3tica, a la vez que disminuye la s3ntesis del transportador esencial, TCBII; c) disminuci3n de la filtraci3n y acumulaci3n s3rica de TCBII en la enfermedad renal³; d) iatrogenia, fundamentalmente por reposici3n parenteral (con el posible desarrollo de autoanticuerpos anti-TCMII que disminuyen su aclaramiento); e) disminuci3n de la biodisponibilidad de TCB (de origen gen3tico) o bien limitaci3n en la afinidad de la uni3n TCB-B₁₂; f) aumento del receptor soluble celular de TCBII (sCD320), y g) idiop3tico¹⁰. Tambi3n puede ser debido a enfermedades autoinmunes, infecciosas (TCBII act3a como reactante de fase aguda), a la enfermedad de Gaucher, a anomal3as hematol3gicas transitorias y a la sobreproducci3n bacteriana.

La vitamina B₁₂ participa en 2 reacciones qu3micas esenciales^{1,11}. En una, catalizada por la metionina sintasa, act3a como cofactor en una doble v3a metab3lica: una desmetilaci3n para la obtenci3n de tetrahidrofolato, y una metilaci3n de homociste3na para formar metionina; en ambas desempe3a un importante papel en la s3ntesis de las bases del ADN. En la otra, a trav3s de la metil malonil coenzima A mutasa, interviene en la isomerizaci3n del metil malonil CoA a succinil-CoA, imprescindible para la formaci3n de los 3cidos grasos de las vainas de mielina. Una consecuencia de cambios en sus niveles es una alteraci3n en la replicaci3n celular¹¹, que se manifestar3 en tejidos de alto recambio como la mucosa gastrointestinal¹², entre otros. Las reservas pueden alcanzar hasta 5 a3os¹³, por lo que no es esperable una reducci3n significativa en el tiempo de estudio efectuado del presente caso. Por otra parte, la existencia de met3stasis hep3ticas constituyen otro motivo de hipervitaminosis (hasta en el 30-40%)^{1,7,13}.

Altos niveles de cobalamina, seg3n est3ndares biol3gicos, se definen por valores mayores al l3mite alto del intervalo de referencia del laboratorio: 180-970 pg/ml (rebasados

ampliamente de forma repetida por el paciente). El método de medida utilizado, en el analizador DXI-800[®] de Beckman Coulter, es un inmunoanálisis de quimioluminiscencia con partículas paramagnéticas.

Aunque no es el presente caso, suceden situaciones de déficit funcional y cualitativo por cuadros carenciales a nivel intracelular concomitantes con tasas circulantes elevadas de vitamina B₁₂. Suelen generarse a expensas de HC con disminución de HTC¹⁴ (e incremento de homocisteína y ácido metilmalónico). En dichas circunstancias sería más preciso referir hipervitaminemia en vez de hipervitaminosis¹.

Conclusiones

Se debe evitar subestimar la hipervitaminemia B₁₂, o simple incremento en plasma de cobalamina, antes de su transformación en hipervitaminosis B₁₂¹. La cobalamina puede comportarse como un indicador de alerta en pacientes aparentemente asintomáticos o que minimicen un determinado tipo de síntoma, para adelantarnos en un rastreo que, es posible, acabe con la detección e identificación de neoplasias^{8,12}, una vez descartadas otras etiologías¹⁵. También es factor predictivo⁸⁻¹⁰ de mal pronóstico, y, en el caso de pacientes con carcinomas ya diagnosticados, de progresión tumoral¹⁵.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Andrés E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* [Internet]. 2013;106:505–15 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/qjmed/106/6/505.full.pdf>
- Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne. *Rev Med Interne* [Internet]. 2008;29:187–94 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.nfkb0.com/wp-content/uploads/2012/09/hypervitaminoseB12.pdf>
- Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting — clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol* [Internet]. 2001;23:365–71 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843883>
- Deneuville T, Mario N, Tiev KP, Tolédano C, Josselin-Mahr L, Gain M, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales? *Rev Med Interne* [Internet]. 2009;30 Suppl. 2:73 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.em-consulte.com/en/article/214897>
- García de Viedma García V, Bernal Bello D, Cuencia Ruiz P, Cristóbal Bilbao R, Duarte Millán M, Guerrero Santillán M, et al. Vitamina B12 elevada, hígado y cáncer. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2015;215(Espec. Congr.):795 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/controladores/congresos-herramientas.php?idCongreso=21&idSesion=1803&idComunicacion=19864>
- Arendt JF, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin: Proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2013;51:489–96 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23241600>
- Arendt JF, Nexø E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One* [Internet]. 2012;7:e45979 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3448722/>
- Arendt JF, Farkas DK, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;40:158–65 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782115002854>
- Alonso Ortiz B, Conde Martel A, Lorenzo Villalba N, Moreno Casas S, Rodríguez Pérez A, Martín Alfaro R, et al. Hipervitaminosis B12 y mortalidad en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2014;214(Espec. Congr.):21 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/congresos/xxv-congreso-nacional-sociedad-espanola/15/sesion/paciente-pluripatologico-edad-evanzada/1335/hipervitaminosis-b12-y-mortalidad-en/14160/>
- Montesinos Fernández C, Velázquez Núñez JM, Ramos Garrido A, Iravedra Gutiérrez JA. Hipervitaminemia B12 por hipercobaloflinemia. *Med Clin* [Internet]. 2007;129:479 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hipervitaminemia-b12-por-hipercobaloflinemia-13111008>
- Cui LH, Quan ZY, Piao JM, Zhang TT, Jiang MH, Shin MH, et al. Plasma folate and vitamin B12 levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2016;17:1032 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/1032/htm>
- Chang SC, Goldstein BY, Mu L, Cai L, You NC, He N, et al. Plasma folate, vitamin b12, and homocysteine and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a chinese population. *Nutr Cancer* [Internet]. 2015;67:212–23 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607998>
- Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin b12) levels in blood. *Clin Biochem* [Internet]. 2003;36:585–90 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636871>
- Thorpe SJ, Rigsby P, Roberts G, Lee A, Hamilton M, Craig D. An International Standard for holotranscobalamin (holoTC): International collaborative study to assign a holoTC value to the International Standard for vitamin B12 and serum folate. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016;54:1467–72 [consultado 29 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2016.54.issue-9/cclm-2015-1167/cclm-2015-1167.xml?format=INT>
- Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: A prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2000;20:93–103 [consultado 30 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10989247>