

PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Anemias megaloblásticas

C. VALBUENA y F. J. A. GUIASOLA

Son anemias macrocíticas (VCM + 2 DS en relación con la edad), normocrómicas e hiporregenerativas. Las causas más frecuentes son un déficit congénito o adquirido de ácido fólico o vitamina B₁₂, imprescindibles para una síntesis correcta de ADN. Sólo excepcionalmente son debidas a otras causas. La alteración del ADN determina numerosas alteraciones morfológicas dishematopoyéticas produciendo finalmente la muerte celular.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

La causa más frecuente en la infancia es un aporte inadecuado sobre todo en el primer año de la vida (dietas pobres en ácido fólico), síndromes malabsortivos congénitos o adquiridos incremento de utilización (prematuridad, anemias hemolíticas, mielofibrosis, tumores, enfermedades inflamatorias crónicas), pérdidas excesivas (diálisis peritoneal, hemodiálisis) o inducido por medicamentos (antifólicos, anticonvulsivantes) (Tabla I).

DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂

Las causas más comunes son: una ingesta insuficiente (sólo en dietas vegetaria-

nas exclusivas), defectos de absorción (déficit congénito o adquirido de factor intrínseco, síndromes malabsortivos intestinales, malabsorción selectiva de vitamina B₁₂), infección intestinal y trastornos en el transporte (déficit congénito de transcobalamina II) (Tabla I).

A. MEGALOBLÁSTICAS POCO FRECUENTES

Incluyen la aciduria orótica hereditaria, déficit de tiamina, anemia sideroacréstica, enfermedades hepáticas y síndromes de di Guglielmo y Lesch-Nyhan.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El comienzo de los síntomas es insidioso. Pueden aparecer palidez, pérdida de peso, apatía, anorexia y diarrea. La piel es de color «amarillo limón», debido a una ictericia moderada que se añade a la palidez. La lengua puede ser dolorosa, roja y depapilada. Los síntomas neurológicos (parestesias y alteraciones en la marcha), secundarios a una neuropatía periférica raramente aparecen en el déficit de vitamina B₁₂ en la infancia. La degeneración subaguda de la médula espinal solo se observa en casos de diagnóstico muy tardío. El déficit de ácido fólico cursa sin neuropatía.

TABLA I. ETIOLOGÍA DE LAS ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

Déficit de ácido fólico

- Dietas deficitarias.
- Defectos de absorción congénitos o adquiridos.
- Incremento en su utilización.
- Pérdidas excesivas.
- Inducido por drogas.

Déficit de vitamina B₁₂

- Dietas deficitarias.
- Anemia perniciosa infantil.
- Anemia perniciosa infantil asociada a trastornos endocrinos.
- Síndrome malabsortivos intestinales.
- Malabsorción selectiva de vitamina B₁₂.
- Déficit de las proteínas transportadoras de la vitamina B₁₂.

Miscelánea

- Aciduria orótica.
- Anomalías enzimáticas congénitas que afectan la formación de coenzimas del ácido fólico.
- Drogas inductoras de megaloblastosis.
- Defectos adquiridos de la síntesis de DNA.

Esplenomegalia moderada existe en alrededor de la mitad de los casos. Pueden aparecer hematomas cutáneos en las formas severas, secundarios a trombopenia. En los casos graves pueden aparecer edemas, hepatomegalia y otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca. Los casos son poco tiempo de evolución pueden ser asintomáticos y manifestarse únicamente por las alteraciones hematológicas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas a solicitar ante una sospecha de anemia megaloblástica son: número de hematíes y o hemoglobina, VCM, CHCM, cifra de reticulocitos, leucocitos y plaquetas. Frotis de sangre periférica y médula ósea. Niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂.

SANGRE PERIFÉRICA

La anemia, en ocasiones severa, suele ser constante. Se trata de una anemia macrocítica (VCM + 2 DS en relación con la edad) normocrómica (valores de CHCM dentro de ± 2 DS) e hiporregenerativa (reticulocitos descendidos con un índice reticulocitario menor de 2). Solamente las anemias megaloblásticas que coexisten con estados hemolíticos son hiperregenerativas. Existe una marcada aniso y poiquilicitosis. Hay una neutropenia moderada con algunos leucocitos de tamaño superior al normal pudiendo observarse hipersegmentación (5 ó más segmentos nucleares). Puede existir trombopenia de media a severa.

MÉDULA ÓSEA

Es hiper celular observándose hallazgos similares a los encontrados en sangre peri-

férica con megaloblastosis aún más marcada. Los megacariocitos presentan un número mayor de núcleos y los sideroblastos están aumentados.

Existe un componente importante de muerte intramedular de elementos de la serie eritroide y leucocitaria dando lugar a ictericia moderada. La supervivencia de los hematíes está disminuida con un incremento de la bilirrubina indirecta plasmática.

La coexistencia con déficit de hierro enmarcará el cuadro al no producirse macrocitosis. El diagnóstico es posible observando los cambios megaloblásticos en la granulopoyesis que no son modificados por la presencia de sideropenia.

NIVELES SÉRICOS Y ERITROCITARIOS DE ÁCIDO FÓLICO

Los valores normales oscilan entre 5 y 35 ng/ml. Se consideran disminuidos cuando descienden por debajo de 3 ng/ml y son valores «bordeline» entre 3 a 5 ng/ml. Los folatos intraeritrocitarios oscilan entre 140 a 960 ng/ml. En la Tabla II se recogen las variaciones durante el primer año de vida.

Niveles séricos de vitamina B₁₂

Valores normales entre 200 y 800 pg (10-12 gr/ml). Están disminuidos cuando descienden por debajo de 100 pg/ml. Cuando se comprueba un déficit de vitamina B₁₂ pueden estar indicados otros tests: test de absorción de vitamina B₁₂ con o sin FI añadido (test de Schilling), anticuerpos frente a FI, células parietales, inmunoglobulinas o tests de absorción intestinal.

Pueden aparecer ciertas alteraciones bioquímicas *inespecíficas*: elevaciones de las cifras de LDH, ferritina y bilirrubina.

TABLA II. NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO Y ERITROCITARIO EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

	SUERO (ng/ml)	ERITROCITO (ng/ml)
Recién nacido	24,5 (3-59)	598 (196-1256)
3-4 meses	12,1 (5-30)	283 (110-489)
6-8 meses	7,7 (3,5-16)	247 (100-466)
12 meses	9,3 (3-35)	277 (74-995)
A partir de 12 meses	(5-35)	(140-960)

Según Vanier, T. M. and Tyas J. F.: Arch. Dis. Child. 41: 655, 1966.

TRATAMIENTO

DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO

Se administra una dosis de 5-15 mg. de ácido fólico (ACFOL®, ÁCIDO FÓLICO ASPOL®) durante 10 días por vía oral (incluso en los problemas de malabsorción) y se continúa con una dosis de 1 a 5 mg. durante 4 a 5 semanas para llenar los depósitos. Los pacientes malabsortivos o con incremento de las necesidades deben recibir tratamiento de forma permanente. Asegurarse de que no existe déficit asociado de vitamina B₁₂ pues precipitaría o agravaría la sintomatología neurológica.

DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂

Administrar de 25-100 mcg de vitamina B₁₂ (ZIMADOCE® BIZ LATINO DEPOT®) por vía intramuscular durante 10 días. Continuar con 100 mcg diarios durante 2 semanas (IM) para llenar los depósitos y posteriormente 100-1000 mcg (IM) una vez al mes durante el resto de la vida en la mayoría de los pacientes o hasta que se cure la enfermedad básica en el resto.

En los primeros días se debe vigilar estrechamente la cifra de potasio y ácido

úrico. Las transfusiones de concentrado de hematíes sólo deben administrarse en anemias severas. Si existe déficit de hierro asociado al de ácido fólico debe corregirse pues puede dificultar la recuperación terapéutica del ácido fólico.

La respuesta hematológica a la terapéutica es como sigue: la morfología medular cambia de megaloblástica a nor-

moblástica en 24-48 horas. La reticulocitosis aparece al tercer día con pico máximo entre el 5.º y 7.º. La hemoglobina se normaliza entre 4 y 8 semanas. Los recuentos de leucocitos y plaquetas comienzan a ascender al tercer día y se normalizan a los 7 a 10 días, aunque la hipersegmentación desaparece más tarde. El descenso de LDH y ferritina es también más lento.

BIBLIOGRAFÍA

EKERT, H.: *Megaloblastic Anemias*. Clinics Paediatric Haematology and Oncology. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1982; pp. 89-97.

BABIOR, B. M. and LANZICOSWKY, P. (1987): *The megaloblastic anemias*. *Hematology of infancy and childhood* (315-362) W. B. Saunders Company Philadelphia. 1987; pp. 315-362.