

Pseudomicroangiopatía trombótica como presentación infrecuente de deficiencia de vitamina B12. Serie de casos

Thrombotic pseudomicroangiopathy as an uncommon presentation of vitamin B12 deficiency. Case series.

Fernández Castañeda L¹; Araúz Valdés E¹.

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Panamá, Panamá.

laurafer25@gmail.com

Fecha recepción: 17/5/2024
Fecha aprobación: 27/8/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 n° 2: 71-76
Mayo - Agosto 2024

Palabras claves: deficiencia de vitamina B12, anemia, microangiopatía.

Keywords: vitamin B12 deficiency, anemia, microangiopathy.

Resumen

La vitamina B12 es un cofactor que forma parte de la síntesis de ADN, formación de glóbulos rojos y determinante de funciones neurológicas. Su deficiencia genera manifestaciones variadas. La pseudomicroangiopatía trombótica se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada a eritrocitos dismórficos secundario a deficiencia severa de vitamina B12. Con una incidencia aproximada de 2.5%. A menudo es confundida con púrpura trombocitopénica trombótica y tratada como tal. La reposición con cianocobalamina produce mejoría inmediata de los síntomas, sin la necesidad de otros tratamientos. Describimos tres casos de pacientes hospitalizados en un hospital general en la ciudad de Panamá, República de Panamá. Dos varones y una mujer sin antecedentes patológicos que debutan con síndrome anémico, datos de anemia hemolítica microangiopática y deficiencia severa de vitamina B12. Con mejoría clínica posterior a la reposición con cianocobalamina.

Abstract

Vitamin B12 is a cofactor involved in DNA synthesis, red blood cell production and essential for neurologic functions. Its deficiency can lead to varied manifestations. Thrombotic pseudomicroangiopathy is characterized by microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with dysmorphic red blood cells secondary to severe vitamin B12 deficiency, with an approximate incidence of 2.5%. It is often confused with thrombotic thrombocytopenic purpura and treated as such. Replacement with cyanocobalamin leads to immediate improvement of symptoms without the need of other treatments. We describe three cases of patients hospitalized in a general hospital in Panama City, Republic of Panama. Two males and one female with no pathological history presenting with anemic syndrome, microangiopathic hemolytic anemia and severe vitamin B12 deficiency. Clinical improvement was observed following parenteral cyanocobalamin replacement.

Introducción

La vitamina B12, también llamada cobalamina, es un cofactor que forma parte en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), hematopoyesis y determinante de funciones neurológicas, con un rol importante en la mielinización^(1,2). Su fuente de obtención alimentaria está en la carne (hígado), mariscos, quesos y diversos granos⁽¹⁾.

Su deficiencia puede generar manifestaciones variadas, como síntomas neurológicos, cutáneos, hematológicos o digestivos. Dentro de las manifestaciones menos frecuentes y poco comunes, se encuentra la pseudomicroangiopatía trombótica (PMAT)⁽²⁻⁵⁾.

Esta entidad se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia asociada a eritrocitos dismórficos secundario a deficiencia severa de vitamina B12. Es descrita en el 2.5% de los pacientes⁽²⁻⁴⁾.

Reportes de casos

Caso 1. Masculino de 43 años sin antecedentes personales patológicos que presenta 3 meses de pérdida de peso significativa asociada a síndrome anémico, fiebre no cuantificada, episodios de lipotimia y gingivorragia. Al examen físico, palidez del borde conjuntival y glositis atrófica. Sin adenopatías o visceromegalias.

Laboratorio de ingreso con pancitopenia: anemia macrocítica hiperocrómica severa arregenerativa, leucopenia y trombocitopenia leve. Frotis de sangre periférica con eritrocitos fragmentados, anisocitosis, policromasia y un neutrófilo hipersegmentado. Hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, sin lesión renal o desequilibrio hidroelectrolítico; serología por VIH negativo. Prueba de Coombs directa con resultado negativo. Se solicitan niveles de vitamina B12, ácido fólico y cinética de hierro (Tabla 1).

Con requerimientos transfusionales de dos unidades de glóbulos rojos. Sin embargo, posteriormente presenta aumento de bilirrubina indirecta y disminución de valores de plaquetas. La presencia de hemólisis con Coombs directa negativo sugiere la presencia de microangiopatía trombótica.

Obtenemos cinética de hierro que sugería anemia hemolítica, ácido fólico normal y vitamina B12 con valores en cero. Anticuerpos para factor intrínseco solicitados con resultado negativo (Tabla 1). Endoscopia alta con toma de biopsia de antro, cuerpo y

fondo que reporta gastritis crónica superficial y microorganismos compatibles con *Helicobacter pylori* (Figuras 1 y 2).

Se inicia reposición intramuscular con cianocobalamina y tratamiento con cuádruple terapia contra el agente infeccioso. Presenta buena evolución y mejoría de citopenias, siendo dado de alta.

Caso 2. Femenina de 58 años con antecedente de hipertensión arterial, que presenta 2 semanas de síndrome anémico y pérdida de peso significativa. Niega sangrado, cambios en los hábitos intestinales, fiebre u otros síntomas. Al examen físico, sin alteraciones en los signos vitales. Con ictericia escleral e hiperpigmentación de dorso de dedos de las manos (Figura 3). Sin adenopatías o visceromegalias.

Al ingreso, con hallazgos de laboratorios con pancitopenia: anemia macrocítica hiperocrómica arregenerativa severa, leucopenia y trombocitopenia moderada. En el frotis de sangre periférica con hipocromía, anisocitosis, poiquilocitosis, esquistocitos y múltiples neutrófilos hipersegmentados. Hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH). Con prueba de VIH negativo. Sin otras alteraciones en los laboratorios (Tabla 1).

Por datos de hemólisis y patrón de anemia se solicitan niveles de vitamina B12, ácido fólico y cinética de hierro. Obtenemos resultados con deficiencia severa de vitamina B12, sin deficiencia de hierro ni ácido fólico. Por lo que se inicia reposición intramuscular con cianocobalamina.

Buscando etiología de la deficiencia severa, se solicitan anticuerpos de factor intrínseco con resultado positivo (Tabla 1).

Se realiza endoscopia digestiva alta con hallazgos que sugieren gastropatía corporal difusa; con resultado de biopsia de cuerpo y antro: gastritis crónica severa con metaplasia intestinal completa y gastritis crónica leve activa sin metaplasia intestinal, respectivamente. Es dada de alta con mejoría de las citopenias y sintomatología luego de inicio de tratamiento.

Caso 3. Masculino de 55 años sin antecedentes personales patológicos que presenta 2 semanas de síndrome anémico asociado a aparición de coloración amarilla en su piel. Niega sangrados, fiebre o púrpuras. Al examen físico, con ictericia, palidez del borde conjuntival y glositis atrófica. Sin adenopatías o visceromegalias.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Hemoglobina (g/dL)	5.4	4.4	3.1
Leucocitos	2900	2640	5100
Plaquetas	120 800	59 000	72 000
VCM	116.9	108.4	121.9
R-CDW (%)	23.9	46.7	20.5
% reticulocitos	1.65	1.61	6.64
Índice reticulocitario (IR)	0.25	0.2	0.5
Creatinina (mg/dL)	0.69	0.70	0.97
Nitrógeno de urea (mg/dL)	10	9	21
Deshidrogenasa láctica (U/L)	—	2479	3030
Bilirrubina total (mg/dL)	2.60	2.20	3.90
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.55	0.39	1.21
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	2.05	1.81	2.69
Coombs directo	Negativo	Negativo	Negativo
VIH	Negativo	Negativo	Negativo
Vitamina B12 (pg/mL)	0	0	25
Folatos (ng/mL)	4	22	17.06
Ferritina (ng/mL)	189	157	—
Hierro sérico (ug/dL)	133	130	—
TIBC (ug/dL)	479	172	—
Transferrina (mg/dL)	167	107	—
Ac. de factor intrínseco (U/mL)	1.09	11.88	31.6

VCM: volumen corpuscular medio; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; TIBC: capacidad total de fijación del hierro; Ac: anticuerpo; R-CDW: amplitud de distribución eritrocitaria.

Figura 1. Biopsia de cuerpo, fondo y antro. Gastritis crónica.

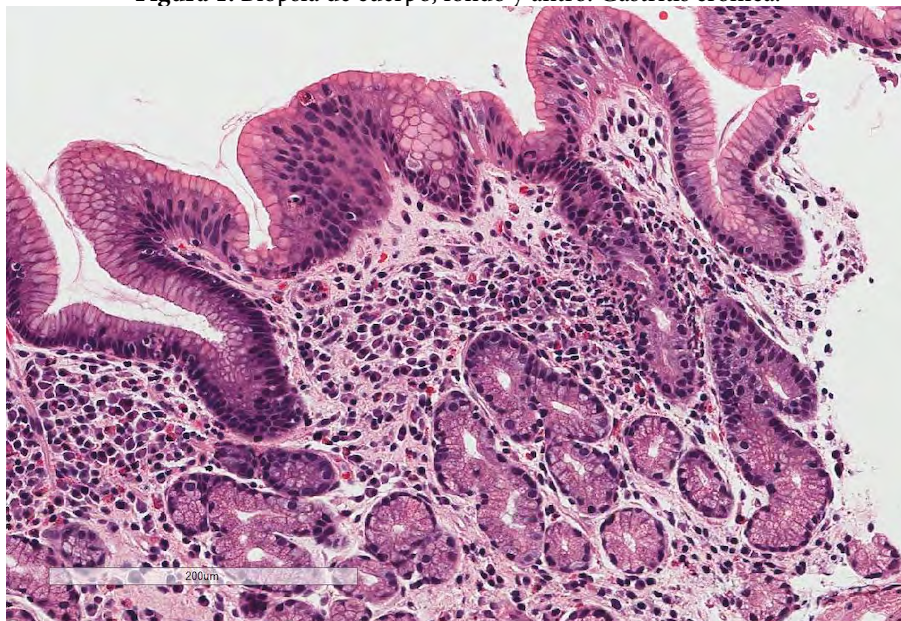


Figura 2. Biopsia de cuerpo, fondo y antro. Microorganismos compatibles con *Helicobacter pylori*.

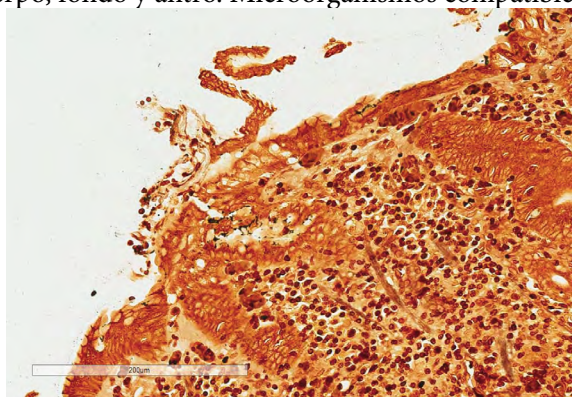
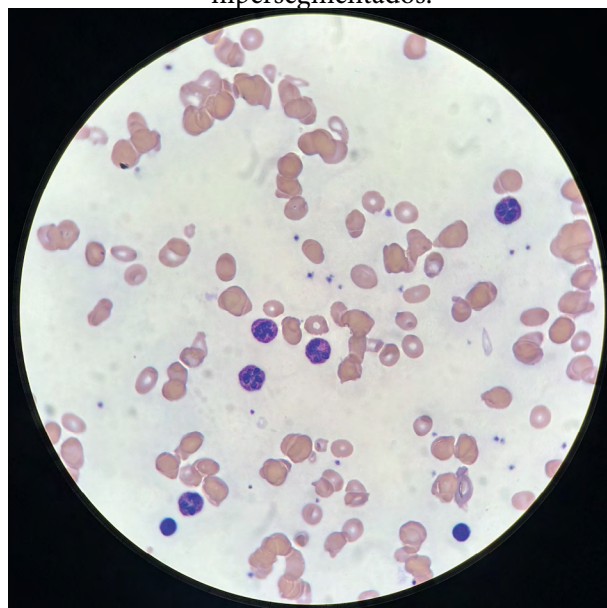


Figura 3. Manifestaciones cutáneas. Hiperpigmentación de los dedos con predominio de las falanges distales (A) y máculas hiperpigmentadas en palma (B).



Figura 4. Frotis de sangre periférica. Presencia de eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y neutrófilos hipersegmentados.



Discusión

La deficiencia de vitamina B12 es común en la población adulta, generalmente asociada a malnutrición, anemia perniciosa o infección por *Helicobacter pylori*. El cuadro clínico por lo general es asintomático, pero puede manifestarse con síntomas neurológicos, cutáneos, hematológicos o digestivos^(2,4). La pseudomicroangiopatía trombótica es una manifestación conocida, pero poco frecuente de la deficiencia de vitamina B12, con una incidencia aproximada del 2.5%. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, esquistocitos, elevación de LDH y haptoglobina plasmática baja. En esta serie de casos el cuadro clínico principal fue síndrome anémico. Dos de ellos presentaron pérdida de peso significativa, ninguno cursó con sangrados mayores y sólo uno presentó gingivorragia. A la exploración física todos tenían glositis atrófica y hubo uno con manifestaciones cutáneas, mostradas en la figura 3.

La cobalamina es un cofactor de enzimas, una de éstas, metionina sintasa. Al haber deficiencia vitamínica disminuye la actividad enzimática, alterando la regeneración de tetrahidrofolato y posteriormente síntesis ineficaz de ADN. Esto se expresa en la médula ósea como anemia megaloblástica, citopenias, disincronía en el desarrollo citoplasmático y del núcleo y destrucción prematura de glóbulos rojos en médula ósea y sangre periférica^(1,2,5). Sobre las manifestaciones hematológicas, dos presentaron pancitopenia y en el frotis de sangre periférica se observó la presencia de esquistocitos y neutrófilos hipersegmentados como vemos en la figura 4. En estos casos los neutrófilos hipersegmentados juegan un papel clave a orientarnos a este déficit, siendo significativos el hallazgo microscópico de 5% de neutrófilos con 5 lóbulos o 1% de neutrófilos con 6 lóbulos^(5,6).

La elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH), usualmente >2500 UI/L, es un hallazgo común en las deficiencias severas, esto se debe a la hemólisis intramedular que resulta de eritropoyesis inefectiva⁽⁵⁾. Los casos 2 y 3 tuvieron resultado de LDH elevados. Al momento de hospitalización del primer caso, la institución no contaba con reactivo en laboratorio. Entre las etiologías más comunes se destaca anemia perniciosa y gastritis atrófica secundaria a *Helicobacter pylori*^(2,3). La anemia perniciosa es la expresión más común a nivel mundial de deficiencia de vitamina B12, registrándose de un 20% a 50% de los casos. Se caracteriza por gastritis atrófica autoinmune

crónica y deficiencia vitamínica secundaria a anticuerpos anti factor intrínsecos y anti células parietales que impiden la absorción en el íleo terminal^(4,7). De los casos presentados, dos tuvieron diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 secundario a anemia perniciosa y un caso donde se encontró *H. pylori* en la biopsia de mucosa gástrica y con resultados de anticuerpos de factor intrínseco negativos descartando otra etiología concomitante.

El microorganismo *H. pylori* se ha relacionado fuertemente con la malabsorción de vitamina B12 al alterar la función secretora gástrica produciendo gastritis antral, enfermedad ulceropéptica y gastritis atrófica^(8,9). Uno de los casos presentó hallazgos en biopsia de gastritis crónica superficial y *H. pylori* asociado.

Se debe tener un nivel alto de sospecha para diferenciar las etiologías previamente mencionadas para evitar el tratamiento incorrecto, aumento de costos y morbilidades del paciente^(1-4,10). En el abordaje inicial siempre es necesario descartar otras causas de anemia hemolítica microangiopática que requieran manejo urgente con inmunoglobulinas o plasmaféresis⁽¹⁰⁾. Entre estas entidades destacamos la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome hemolítico urémico (SHU), microangiopatía inducida por fármacos y la microangiopatía mediada por complemento⁽⁴⁾. Por esta razón muchas veces es necesario calcular la escala PLASMIC y obtener niveles plasmáticos de la actividad de ADAMTS13 para descartar la PTT^(2,4,10). Sin embargo, los resultados de ADAMTS13 no se encuentran rápidamente disponibles, por lo que usualmente se toman decisiones de manejo de forma empírica⁽³⁾. Tun y col. realizaron un análisis de 36 casos, en donde identificaron que 39% de los pacientes con PMAT fueron tratados de manera errónea con recambio plasmático, fundamentando esta decisión en los niveles de plaquetas⁽¹⁰⁾. En nuestra serie de casos los tres pacientes fueron identificados correctamente como PMAT.

La presencia de reticulocitos bajos, niveles de LDH > 2500 UI/L y macrocitosis son parámetros de laboratorios importantes para identificar PMAT y diferenciarla de PTT⁽³⁾. Otras técnicas diagnósticas utilizadas para confirmar deficiencia de vitamina B12 son la medición de niveles de homocisteína y ácido metilmalónico. Sin embargo, usualmente son utilizados cuando existe duda del diagnóstico, teniendo niveles de vitamina B12 normal y descartar

deficiencia de ácido fólico⁽¹¹⁾. Al presentar deficiencia severa de vitamina B12 con valores hasta de 0, en nuestros casos, no consideramos necesario realizar dichas pruebas complementarias.

El tratamiento se basa en la reposición del déficit de vitamina B12. Esto depende de la etiología causante de dicho déficit^(1,2,10). En los pacientes que presentan deficiencia por dieta vegana estricta, la reposición puede ser oral. En los casos de anemia perniciosa, la reposición en casos severos debe realizarse con cianocobalamina 1000 mcg por vía intramuscular de manera semanal por cuatro semanas, y luego mantener esta suplementación de manera mensual⁽¹¹⁾.

Hay casos en los que suplementar 2000 mcg de cianocobalamina vía oral diarios es equivalente a la vía parenteral⁽²⁾. En los casos secundarios a infección por *H. pylori*, se debe realizar terapia específica para erradicarlo⁽¹²⁾. En los tres casos se inició el tratamiento con cianocobalamina semanal y luego una vez al mes. Así mismo, se inició tratamiento para erradicar *H. pylori* en el caso descrito.

Una vez realizada la reposición correcta, la respuesta clínica y de parámetros de laboratorios resultan rápidas y efectivas, con disminución de los marcadores de hemólisis en promedio de dos días y aumento de reticulocitos en promedio de cuatro días⁽²⁾.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Azzini E et al. A Brief Review on Vitamin B12 Deficiency Looking at Some Case Study Reports in Adults. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9694. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22189694>.
2. Fahmawi Y et al. Vitamin B12 Deficiency presenting as pseudothrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *Clin Pharmacol: Advances and Applications.* 2019;11:127-31. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CPAA.S207258>.
3. Sabry W et al. Vitamin B12 Deficiency and Metabolism-Mediated Thrombotic Microangiopathy (MM-TMA). *Transfus Apher Sci.* 2020;59(1):102717. Doi: 10.1016/j.transci.2019.102717.
4. Wathieu H, Bateman KM. A Case of Pseudothrombotic Microangiopathy Associated with Pernicious Anemia. *J GEN INTERN MED.* 2021;36:1775-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06588-2>.
5. Stabler S. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
6. Farrelly SJ, O'Connor KA. Hypersegmented neutrophils and oval macrocytes in the setting of B12 deficiency and pancytopenia. *BMJ Case Rep.* 2017. Doi: 10.1136/bcr-2016-218508.
7. Htut TW et al. "Pernicious Anemia: Pathophysiology and Diagnostic Difficulties." *Journal of Evidence-Based Medicine.* 2021;14(2):161-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jebm.12435>
8. Kadhim G et al. "Vitamin B12 Deficiency in Helicobacter Pylori Infected Patients." *OALib.* 2018;5(3):1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/oalib.1104172>.
9. Gowdappa H, Mahesh M, Murthy K, et al. Helicobacter pylori associated vitamin B12 deficiency, pernicious anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *BMJ Case Rep.* 2013. Doi: 10.1136/bcr-2013-200380.
10. Tun A, Myint Z, Rojas Hernandez C et al. "Vitamin B12 Deficiency-Related Pseudo-Thrombotic Microangiopathy Might be Misdiagnosed and Treated with Plasma Product Therapy: Review of the Literature and Analysis of the Reported Cases". *Blood.* 2017;130(1): 5576. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.5576.5576.
11. Ankar, Alex, and Anil Kumar. "Vitamin B12 Deficiency." *StatPearls, StatPearls Publishing, 2024. PubMed, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/.*
12. Gowdappa H, Mahesh M, Murthy K, et al. Helicobacter pylori associated vitamin B12 deficiency, pernicious anaemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *BMJ Case Rep.* 2013. Disponible en: 10.1136/bcr-2013-200380.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.