



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
Rosario - Santa Fe - República Argentina

**Seminario Central - Caso n° 237**

24 de febrero de 2011

**Mujer de 51 años con parestesias, astenia, pérdida de peso y pancitopenia**

Presenta: Dr. Martín Chiaraviglio

Discute: Dra. Candela Fumo Paterno

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

**Presentación del caso clínico**

**Enfermedad actual:** Comienza 1 año previo a la consulta con parestesias en ambos miembros inferiores, distales y simétricas, sin otro síntoma acompañante.

Dos meses previos a la consulta agrega astenia progresiva, que al momento de la consulta impide la deambulacion. Del mismo tiempo de evolución refiere además pérdida de peso de 8 kg, acompañada de hiporexia no selectiva.

Niega traumatismos dorsolumbares, lumbalgia, alteraciones del hábito evacuatorio, ginecorragia, melena, enterorragia u otro signo de sangrado.

**Antecedentes personales:**

- Tabaquista de 10 cigarrillos por día por 35 años.
- Hipotiroidismo diagnosticado hace 10 años en tratamiento con levotiroxina 75µg/día.
- Hemorroidectomía hace 4 años.
- FUM hace 2 años.
- Colectomía hace 1 año.
- Estudios previos:
  - Serología para HIV negativa y VDRL positiva (con ELISA confirmatorio) hace 6 años.
  - Colonoscopia con resección de pólipo sigmoideo (de 15 mm), ubicado a 5 mm de la unión rectosigmoidea, hace 4 años. Sin informe anatomopatológico del mismo.
  - Electromiografía de miembros inferiores normal (hace un año).
  - TSH y T4 (4 meses previos): normales.
  - Laboratorio inmunológico (1 mes previo): FR y FAN negativos. VES: 30 mm/1 hora.

**Examen Físico:**

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona. Impresiona mal estado general. Palidez cutáneo-mucosa intensa.

Signos vitales: PA: 70/40 mmHg, FC: 110 lpm, FR: 20 rpm, T: 37,3 °C.

Cabeza y cuello: conjuntivas pálidas, escleras blancas. Pupilas isocóricas y reactivas. Movimientos oculares externos completos.

Aparato cardiovascular: no se observan ni se palpan latidos patológicos. Ruidos normofonéticos, soplo sistólico 2/6 polifocal, sin irradiación.

Respiración costo abdominal, sin tiraje ni reclusamiento. Murmullo vesicular conservado, rales crepitantes finos bibasales a predominio derecho.

Abdomen: ruidos hidroaéreos conservados. Blando, depresible. Doloroso a la palpación profunda en hipogastrio, matidez en hipogastrio de convexidad superior no desplazable. Traube libre, timpanismo conservado en el resto del abdomen.

Miembros: tono, trofismo, pulsos y temperatura conservados. Debilidad simétrica en ambos miembros inferiores. Sin edemas ni adenopatías.

Neurológico: Funciones superiores conservadas. Lenguaje coherente. Nomina, repite. Sensibilidad, motilidad activa y pares craneales conservados. Signos meníngeos negativos. Hiporreflexia patelar bilateral. Marcha no evaluable debido a la extrema debilidad de la paciente. Respuesta plantar flexora bilateral.

Resto del examen físico normal.

**Exámenes complementarios:**

**Laboratorio:**

	Ingreso	Día 1
Hemoglobina (g/dL)	5,4	6,3
Hematocrito (%)	16	19
Volumen corpuscular medio (fL)	113	
Reticulocitos corregidos (%)	0,13	
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	1.600	1.080
Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> )	940	540
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	71.000	
Glicemia (mg/dL)	137	107
Urea (mg/dL)	43	21
Creatinina (mg/dL)	0,72	0,5
Natremia (mEq/L)	134	136
Kalemia (mEq/L)	3,9	3,9
Albúmina (g/dL)	3,9	
Calcio (mg/dL)	8,7	
Fosforo (mg/dL)	2,4	
Bilirrubina T (mg/dL)	1,19	
ASAT (UI/L)	39	
ALAT (UI/L)	30	
FA (UI/L)	133	
GGT (UI/L)	8	
CPK (UI/L)	28	
LDH (UI/L)	4.000	
VES (mm/ 1 hora)	>150	

**Estado ácido-base (FiO<sub>2</sub>: 21%)**

	Ingreso
pH	7,44
pO <sub>2</sub> (mmHg)	72
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	28
EB	-3,5
HCO <sub>3st</sub> (mEq/L)	21
HCO <sub>3r</sub> (mEq/L)	19
Sat Hb (%)	95

**Frotis de sangre periférica (1er día de internación):**

§ Microhematocrito: 20% (microcitos 2 cruces, macrocitos 2 cruces)

§ Glóbulos blancos: 1.400/mm<sup>3</sup> (80% de PMN, hipersegmentación nuclear)

§ Plaquetas: 48.000/mm<sup>3</sup>

**Estudio del Hierro:**

§ Fe: 27 µg/dL (60-160)

§ Transferrina: 103 µg/dL (228-418)

§ % saturación de transferrina: 26

§ Ferritina: 459 ng/mL (15-150)

**Función Tiroidea:**

§ TSH: 2,9 µUI/L (0,27-4,2)

§ T4: 4 µUI/L (5,1-14,1)

**Orina completa:** amarillo turbio, pH: 6, densidad: 1005. Sin hemoglobinuria ni proteinuria. Sedimento sin alteraciones.

**Electrocardiograma:** ritmo sinusal, FC: 100 lpm, AQRS: +30°, onda P: 0,08", QRS: 0,08", ST: isoelectrico, onda T: sin alteraciones.

**Radiografía de tórax de frente (imagen 1):** sin alteraciones el marco óseo. Índice cardiotorácico aumentado. Mediastino ensanchado, impresiona debido a componente vascular. Infiltrado difuso paracardiaco derecho. Radioopacidad redondeada, heterogénea en base derecha. Senos costofrénicos y cardiofrénicos libres.

**Test rápido para HIV:** no reactivo

**Evolución:** la paciente ingresa hipotensa, revirtiendo con infusión de 1500 ml de cristaloides.

Se coloca sonda vesical, confirmándose globo vesical.

Posteriormente presenta un registro febril, por lo que se toman hemocultivos y comienza tratamiento con ampicilina-sulbactam y claritromicina, ante posible infección respiratoria.

Se indican medidas para neutropénicos febriles.

Al día siguiente, con resultado de frotis de sangre periférica que informa PMN > 1000 cel/mL se suspenden dichas medidas.

**Estudios pendientes:**

- Resultado de cultivos definitivos
- Serologías virales
- Ac anti-FI (factor intrínseco)
- Determinación de de ac. fólico y Vitamina B12
- Proteinograma por electroforesis
- Endoscopia digestiva alta

**Imágenes**

**Radiografía de tórax de frente:** sin alteraciones el marco óseo.

Índice cardiotorácico aumentado. Mediastino ensanchado, impresiona debido a componente vascular. Infiltrado difuso paracardiaco derecho. Radioopacidad redondeada, heterogénea en base derecha. Senos costofrénicos y cardiofrénicos libres.

**Discusión del caso clínico**

Se considera el caso de una mujer de 51 años que consulta por parestesias de un año de evolución, acompañadas de astenia, hiporexia y pérdida de peso en los últimos 2 meses. Presenta como antecedentes hipotiroidismo en tratamiento y tabaquismo. Al

examen físico se constató debilidad en miembros inferiores y en el laboratorio de ingreso destacaron la presencia de pancitopenia, con anemia macrocítica, recuento de reticulocitos bajo, LDH elevada y VES >150 mm/1° hora. El frotis de sangre periférica confirmó la pancitopenia e informó hipersegmentación nuclear. Se constató además fiebre e infiltrado radiográfico en la base pulmonar derecha. Se realizó serología para HIV, siendo el resultado de ésta negativa. Comenzaré considerando las alteraciones hematológicas, teniendo en cuenta que si bien las causas de pancitopenia son muy amplias y variadas, la paciente presenta un dato muy orientador que es la macrocitosis y a ésta me referiré inicialmente.

La **macrocitosis** es definida como volumen corpuscular medio mayor a 100 fL. Las causas más frecuentes de macrocitosis son el alcoholismo, las enfermedades hepáticas, el hipotiroidismo, los síndromes mielodisplásicos, la leucemia mieloide aguda, ciertas drogas (hidroxiurea, zidovudina, quimioterápicos), déficit de vitamínicos ácido fólico y vitamina B 12 y más raramente el mieloma múltiple. La **reticulocitosis** también es causa de macrocitosis, y generalmente se presenta en forma reactiva a anemias hemolíticas y en respuesta a la pérdida de sangre. El recuento absoluto de reticulocitos menor a 100.000 cel/mm<sup>3</sup> lo descarta como causa. Todas las otras causas de macrocitosis son consecuencia de alteraciones congénitas o adquiridas del metabolismo de los ácidos nucleicos de los precursores eritroides en la médula ósea. No existen evidencias de hemólisis o pérdidas, y el recuento absoluto de reticulocitos permite descartar esta causa. El **alcoholismo** es una de las causas más frecuentes. La ingesta de 80 gramos por día de etanol es suficiente para justificar una macrocitosis secundaria a esta causa. El mecanismo etiológico no está del todo esclarecido, pero serían relevantes los déficits nutricionales y las enfermedades hepáticas asociadas. La paciente del caso en cuestión no presenta este antecedente y su hepatograma es normal. El **hipotiroidismo** se presenta con macrocitosis periférica sin megaloblastosis medular, y el mecanismo también es poco claro. Se sabe con certeza que existe una alteración en los lípidos de la membrana, aún presente en presente en casos de hipotiroidismo tratado correctamente (eutiroidismo). Hay un 10% de incidencia de anemia pernicioso en pacientes con hipotiroidismo debido a tiroiditis crónica autoinmune, la cual está asociada a anticuerpos anti-células parietales. Puede presentarse formando parte del Síndrome Poliendócrino Múltiple. No obstante, la presencia de pancitopenia (y no solamente anemia) de magnitud tan importante en una paciente con tratamiento adecuado para su hipotiroidismo, permite alejar este diagnóstico. Sería importante descartar, gastritis crónica autoinmune asociada y déficit de vit. B12 asociado. Los **síndromes mielodisplásicos** son un grupo heterogéneo de desórdenes malignos de las stem cells caracterizado por displasia y producción

inefectiva de células sanguíneas. Se presentan característicamente con anemia macrocítica, diferentes grados de neutropenia, monocitosis, formas blásticas en circulación, reticulocitopenia y trombocitopenia. También puede presentarse como una aparente anemia macrocítica idiopática. Debe considerarse en todo paciente con citopenias inexplicables o monocitosis. El diagnóstico se realiza con biopsia de médula ósea, estudios citogenético, inmunohistoquímicos y citometría de flujo. Es una de las sospechas más importantes a descartar en este caso. El **mieloma múltiple**, proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas en médula ósea puede resultar en extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas. Se sospecha por la presencia de dolores óseos con lesiones osteolíticas en las radiografías, aumento de la concentración de proteínas, anemia inexplicable, hipercalcemia e insuficiencia renal. La anemia es en general normocítica normocrómica, pero en un 9% de los casos se presenta como macrocítica. Si bien es una infrecuente causa de macrocitosis debe ser tenida en cuenta cuando se presenta asociado a los hallazgos antes mencionados. A veces puede estar asociada a déficit de vitamina B12, por un mecanismo desconocido.

La evaluación de un paciente con macrocitosis debe comenzar con un frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, determinación de cobalamina y folato, TSH, hepatograma y proteinograma por electroforesis. Volviendo a la paciente, esta presenta anemia macrocítica, neutrófilos hipersegmentados elevación de LDH asociado a parestesias de 1 año de evolución, todo lo que nos orienta a pensar en **anemias megaloblásticas**. Las anemias megaloblásticas se deben a déficit de vitamina B 12, déficit de folato o a drogas como AZT, methotrexate, azatioprina, imatinib, etc. Las causas de **déficit de folato** son el alcoholismo, la disminución de la ingesta, la sobrecocción de los alimentos, los síndromes de malabsorción las drogas (methotrexate, trimetoprima-sulfametoxazol, difenilhidantoína) y aumento de los requerimientos, tal como ocurre en el embarazo, lactancia, crisis hemolíticas, etc. Las causas de **déficit de vitamina B 12** son las anomalías gástricas como la anemia pernicioso, gastrectomía, cirugías bariátricas, gastritis, gastritis atrófica metaplásica autoinmune, las enfermedades del intestino delgado como el síndrome de malabsorción, resección ileal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, dieta (en los vegetarianos estrictos), agentes que bloquean la absorción (neomicina, biguanidas, inhibidores de la bomba de protones), HIV y el déficit de transcobalamina. La adecuada absorción de vitamina B12 depende de la ingesta, de la pepsina ácida en el estómago, proteasas pancreáticas, secreción de factor intrínseco por las células parietales gástricas y un íleon terminal indemne. Cualquier alteración de cualquier causa en algunos de estos eslabones produce el déficit de

absorción de dicha vitamina, fundamental en el metabolismo de ácidos nucleicos y purinas.

Dentro de las causa de déficit de vitamina B 12 me referiré a la **anemia pernicioso** que es la causa más frecuente. Se debe a la ausencia de factor intrínseco por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmunitaria de las células parietales. El promedio de edad es de 60 años, y la incidencia es mayor en pacientes con otros trastornos inmunitarios (enfermedad de Graves, mixedema, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, idiopática, vitíligo, hipoparatiroidismo). El 90 % presenta anticuerpos contra células parietales gástricas dirigidas contra la bomba H-K ATPasa. El 70% tiene anticuerpos contra factor intrínseco el cual tiene alta especificidad (mayor al 95%) pero menor sensibilidad (50-80%). Estos pacientes presentan mayor incidencia de cáncer gástrico a largo plazo. El diagnóstico de anemia pernicioso se realiza con la determinación de anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales (sólo en pacientes con anticuerpos anti-factor intrínseco negativo). La determinación de gastrina sérica y el test de Schilling pueden ayudar a aclarar la patogenia del déficit de cobalamina. Éste último se realiza administrando cobalamina radiactiva vía oral primero sola y luego asociada a factor intrínseco y se mide en orina. La presentación clínica incluye manifestaciones neurológicas que sólo se presentan en el déficit de vitamina B 12 (y no de ácido fólico), y consisten en parestesias, entumecimientos, debilidad, pérdida de destreza, deterioro de la memoria y cambios de la personalidad. Se producen por degeneración dorsal y lateral de la médula por defecto en la formación de mielina. Comienza con parestesias y ataxia, pérdida de la sensibilidad vibratoria y puede progresar a debilidad, espasticidad, clonus, paraplejía e incontinencia fecal y urinaria. El compromiso del sistema nervioso central puede manifestarse como pérdida de memoria, irritabilidad o demencia. Los hallazgos hematológicos comprenden anemia macrocítica, aumento de bilirrubina indirecta y de LDH debido a eritropoyesis ineficaz; reticulocitos normales o disminuidos; neutrófilos hipersegmentados. La biopsia de médula ósea revela hiperplasia eritroide con hiperplasia eritroide megaloblástica. El diagnóstico se realiza con la determinación sérica de vitamina B 12 y ácido fólico. Se deben evaluar los metabolitos intermedios (homocisteína y metilmalonato): ambos se elevan en el déficit de vitamina B 12 y sola la homocisteína en el déficit de folato. La biopsia de médula ósea es usualmente innecesaria, y el tratamiento consiste en aportar los déficits. En el caso del ácido fólico administrar de 1 a 5 mg por día por una a cuatro semanas o hasta la recuperación metabólica. El déficit de vitamina B 12 se puede administrar por vía parenteral 1 mg por día la primera semana seguido de 1 mg por semana por 4 semanas y continuar 1 mg por mes. Hay trabajos que apoyan el aporte oral de

vitamina B 12 obteniéndose los mismos resultados finales pero quizás más lentamente, por lo que se propondría la vía oral como terapia de mantenimiento. Una vez iniciado el tratamiento debe ser evaluada la respuesta al mismo: entre el primer y segundo día se produce aumento de hierro sérico, descenso de bilirrubina y LDH con cambios en la médula ósea a normoblastos. Al 3° o 4° día y a la semana se evalúan los reticulocitos en aumento. A los 10 días se observa aumento de la hemoglobina, y los neutrófilos hipersegmentados desaparecen de 10 a 14 días. Las anormalidades neurológicas mejoran a los 3 meses con un máximo a los 6 a 12 meses. La hipopotasemia es un efecto secundario a tener en cuenta, ya que el potasio es utilizado durante la producción de células hematopoyéticas. La hipopotasemia será mayor cuanto mayor sea la anemia. La respuesta retardada se puede deber a ferropenia, infección, hipotiroidismo y malignidad.

Con respecto al otro problema de la paciente que es el **síndrome febril** con foco respiratorio que se trató inicialmente con antibióticos dirigidos a gérmenes comunes, me pregunto si la debió haber sido considerada como "neutropénica febril" y si el esquema antibiótico fue adecuado, considerando la evolución del cuadro (shock séptico). Todos los trabajos de neutropenia son referidos a pacientes post-quimioterapia, en los cuales se espera un descenso mayor de neutrófilos, y usualmente el tratamiento empírico inicial de estos pacientes cuando presentan fiebre incluye antibióticos de amplio espectro, bactericidas, endovenosos y a dosis plenas. La paciente de este caso es diferente, y puede ser incluida en la categoría de "neutropenias de bajo riesgo", y el análisis del tratamiento antibiótico inicial debe realizarse teniendo en cuenta la presentación del cuadro clínico al momento de la consulta y no una evolución que lamentablemente es imposible de predecir. Creo que el esquema fue el adecuado para la condición de la paciente al ingreso.

Como conclusión, considero que la paciente presenta un diagnóstico muy probable de anemia megaloblástica por déficit de vitamina B 12. Deber ser tratada con vitamina B12 parenteral y realizar terapia de mantenimiento vía oral. Se deberá evaluar la respuesta al tratamiento en los primeros días, y ante cualquier tipo de duda realizaría la biopsia de médula ósea, teniendo en cuenta el estado crítico de la paciente. Realizaría también una videoendoscopia digestiva alta y colonoscopia en busca de las causas de déficit de cobalamina y posibles complicaciones asociadas como el cáncer de estómago.

Con respecto al cuadro infeccioso, considero oportuno el cambio de tratamiento hacia un esquema antibiótico de espectro extendido hacia gérmenes con posibilidades de resistencia.

**Bibliografía**

1. Marks, Peter W. Zukerberg, Lawrence R. Case 30-2004 – A 37-Year-Old Woman with Paresthesias of the Arms and Legs. *N Engl J Med* 2004; 351:1333-1344
2. Kürad Kaptan, ; Cengiz Beyan, ; Ali Uur Ural, ; Türker Çetin, ; Ferit Avcu, ; Mustafa Gülsen, ; Rifki Finci, ; Atila Yalçın. *Helicobacter pylori—Is It a Novel Causative Agent in Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency?* *Arch Intern Med.* 2000;160:1349-1353.
3. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):
4. Butler Christopher C, Vidal-Alaball Josep, Cannings-John Rebecca, McCaddon Andrew, Hood Kerenza, Papaioannou Alexandra, McDowell Ian, Goringe Andrew. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Med.* 2006 Feb;11(1):9.
5. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, Khan A, Akhter J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc.* 2009 Feb;59(2):126