

# **ANEMIA MEGALOBLASTICA**

**DR. EDGARD GARCIA CASTRO**

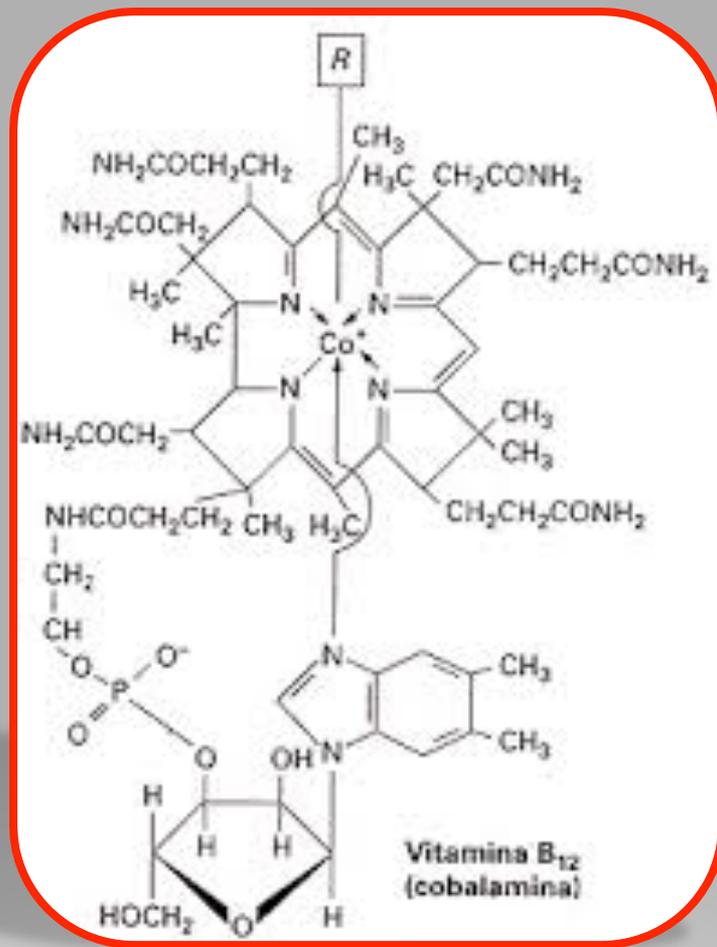
**MEDICO HEMATOLOGO**

**UNIDAD DE HEMATOLOGIA HNCASE**

**ESSALUD AREQUIPA**

A microscopic view of a blood vessel, showing a dense flow of red blood cells. The vessel walls are visible as concentric layers of tissue. The red blood cells are depicted in various orientations, some appearing as bright red discs and others as elongated shapes. The overall color palette is dominated by shades of red and pink, with a dark background in the vessel lumen.

**PRIMERO UNA  
BREVE  
REVISION...**



**COBALAMINA**



**William Castle  
Premio Nobel 1934**



**Dorothy Hodgkin  
Premio Nobel 1964**

# ESTRUCTURA

- 2 componentes básicos (constantes) un núcleo corrina y un nucleótido benzimidazólico y 1 componente radical (variable) que determina sus formas activas.
- Requerimientos diarios 2 a 5 ug con reservorio en el hígado.
- Reservas 3 a 4 años si se suspende absorcion y 10 a 20 años si cesa la ingesta.
- Dieta clásica normocalórica 10 a 30 ug de lo que se absorven 3 a 5ug/dia
- Formas activas: metilcobalamina (plasma) y 5'-desoxiadenosilcobalamina (hígado)

# FUENTES

- FUENTE MENOR



- FUENTE MAYOR



# ABSORCION, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

- Glándulas salivales y la mucosa gástrica secretan una cobalofilina (Proteína R o haptocorrina o proteína de acople) que fija a la cianocobalamina.
- En duodeno proteasas pancreaticas la disocian para que se una a FI
- El FI sólo se une a la cobalamina y no a sus formas activas.
- Ileon distal en presencia de calcio y pH alcalino se absorbe mediante endocitosis.
- En el citoplasma se libera y se une a transcobalamina.
- La transcobalamina II es la que la entrega al tejido hematopoyetico.
- La Cb es almacenada en el higado.

# FUNCIONES

- Conversion de homocisteina a metionina. (metilcobalamina actúa como cofactor)
- Pasaje de metilmalonil Co A a succinil Co A (El cofactor es la 5' desoxiadenosil B12)

# DEFICIT DE B12

- **INGESTA INADECUADA (rara)**
- **ALTERACIONES GASTRICAS**
  - Anemia pernicioso
    - . Ausencia hereditaria de FI normal.
    - . Producción genética de un FI alterado.
    - . Gastritis atrófica asociada a autoinmunidad
    - . **Gastrectomía.**
      - . Lesiones que destruyan mucosa gástrica.
  - Alteraciones en el complejo B12 – FI
    - . Anticuerpos
    - . Enfermedades del intestino delgado: Enteropatía por gluten, enteritis de Crohn, linfoma de intestino delgado, tuberculosis Intestinal, drogas que alteran absorción de B12, malabsorción específica de B12: ingesta de quelantes de calcio, Zollinger-Ellison, Enfermedad pancreática, alteración de receptores del íleon (síndrome de Imerslund-Grasbeck).
  - Competición por B12
    - . Parásitos: *Diphyllobothrium latum*
  - Insuficiencia pancreática
- **UTILIZACION INADECUADA**
  - Enzimopatías congénitas o adquiridas
  - Anomalías en la unión de proteínas a B12
  - Déficit congénito o adquirido de proteína de transporte: Disminución de TC II
- **AUMENTO DE REQUERIMIENTOS**
  - Infancia (crecimiento), gestación, **hipertiroidismo.**
- **AUMENTO EN EXCRECION**
  - Unión labil B12-TC II, **Hepatopatía** (inadecuada capacidad de depósito)



**ACIDO FOLICO**

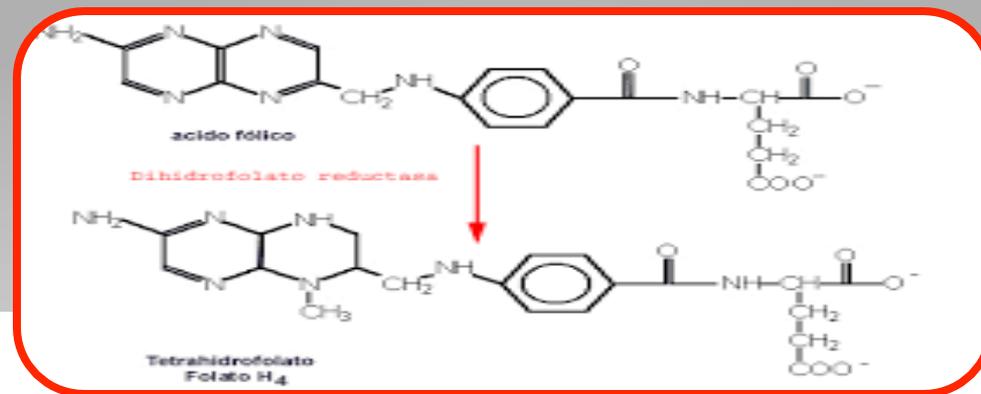
# ESTRUCTURA

- Surge de la unión del ácido pteróico y una o más moléculas de l-glutámico.
- En los alimentos se encuentra como poliglutamatos.
- los poliglutamatos deben ser reducidos a tetrahidrofólico para ser absorbidos.
- Requerimiento diario 50 a 100 ug mayores en embarazo y lactancia.
- Los depósitos se pueden agotar en 3 a 4 meses luego de cesar la ingesta.

# FUENTES



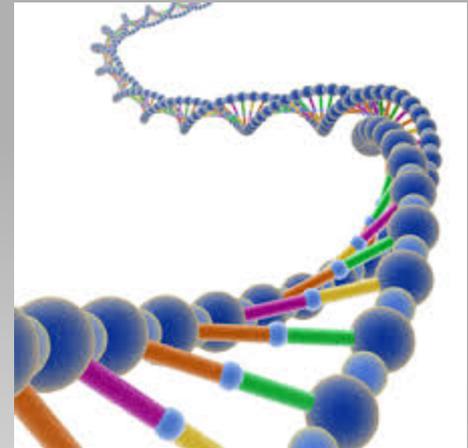
- Los poliglutamatos son degradados en el intestino a monoglutamatos.
- A nivel del yeyuno proximal son absorbidas.
- Se transforman en DHF y THF y luego a 5 metil THF que es la forma en la que circula en el plasma unida a una b-globulina y a la albumina.



- El 5 MTHF se incorpora a los tejidos donde es depositado como poliglutamato.
- El eritrocito inmaduro es impermeable al AF, siendo este incorporado en la etapa de eritorblasto, **proceso dependiente de B12.**
- El organismo utiliza el 5 MTHF, la reconversión a THF es **dependiente de B12.**
- Existe una circulación enterohepática de AF, los folatos del hepatocito son eliminados por la bilis y luego reabsorbidos.

# FUNCIONES

- Interviene en la síntesis del ADN.
- El 5MTHF es cofactor de la timidilato sintetasa que transforma la desoxiuridinamono fosfato en dexitimidinamono fosfato



# DEFICIT DE ACIDO FOLICO

- Ingestión inadecuada. (**frecuente**)
- Dietas sin vegetales y/o carnes muy cocidas, etilismo crónico.
- Inadecuada absorción.
- Enfermedad celiaca, esprue tropical, esclerodermia.
- Síndrome de asa ciega. Otras patologías asociadas a malabsorción.
- Fármacos: Difenilhidantoina, metformina, colestiramina, barbitúricos.
- Inadecuada utilización
- Inhibición de la THF reductasa: metotrexato, trimetoprim, triamtereno.
- Difenilhidantoina (bloqueo de la captación y utilización celular)
- Deficiencias enzimáticas congénitas o adquiridas: hepatopatías, alcoholismo, déficit de B12, déficit ácido ascórbico.
- Aumento de requerimientos.
- "Parasitismo": feto, lactancia, tejido neoplásico.
- Infancia.
- Hematopoyesis incrementada.
- Cuadros hipometabólicos como el hipertiroidismo.
- Excreción aumentada.
- Dialisis, dermatitis exfoliativa crónica, hepatopatía.
- Incremento de la destrucción.
- Drogas que afectan metabolismo de las purinas: mercaptopurina, tioguanina, azatioprina, allopurinol.
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Interferencia en síntesis de pirimidinas.
- Antagonistas de las pirimidinas: 5-Fluoracilo, 6-azauridina.
- Defectos enzimáticos
- Inhibición de ribonucleotido reductasa.
- Ara C, hidroxurea, Procarbazina, déficit de hierro.
- Inhibición de síntesis proteica. L-asparaginasa
- Mecanismos desconocidos.
- Benceno
- anemia megaloblástica sensible a piridoxina o a la tiamina, "anemias megaloblastoides"



**Bueno, ahora con esta base, ya podemos comenzar a hablar de anemia megaloblastica...**

# INTRODUCCION

- Se considera macrocitosis con un VCM mayor a 100 fl promedio.
- Puede hallarse HCM levemente aumentada pero con CHCM normal.
- En el extendido los hematies pierden su palidez central impresionando hiperocrómicos.
- A las anemias macrocíticas se las designa como normocrómicas.
- Hiperglicemia severa, hiponatremia, presencia de crioaglutininas pueden cursar con “falsos” aumentos del VCM.
- B12 y AF representan factores de maduración nuclear.
- Hematopoyesis magaloblástica.

# ASPECTOS CLINICOS

- La anemia **se desarrolla lentamente** por lo que produce pocos síntomas hasta que el hematocrito está gravemente descendido.
- Alteraciones neurológicas:
  - Parestesias en pies, alteraciones del sentido vibratorio y propiocepción.
  - Ataxia espástica: Enf. Del sistema combinado.
  - Somnolencia, alteración del sabor, atrofia óptica.
  - Leucemia megaloblástica.

# EFFECTOS NO HEMATOLÓGICOS DE LA DEFICIENCIA DE FOLATO

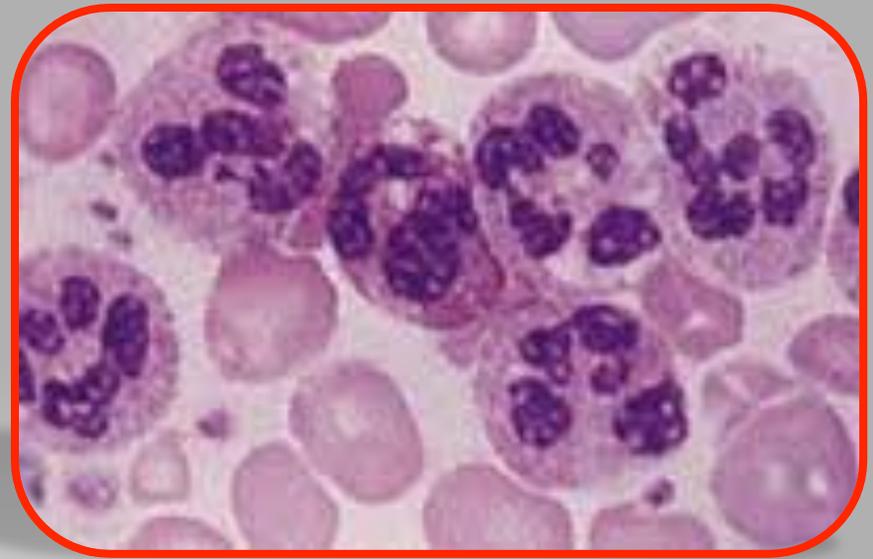
- Alteraciones del cierre del tubo neural.
- Enfermedad vascular: homocisteína elevada es un factor de riesgo para aterosclerosis y trombosis venosa.
- Cáncer de colon.

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

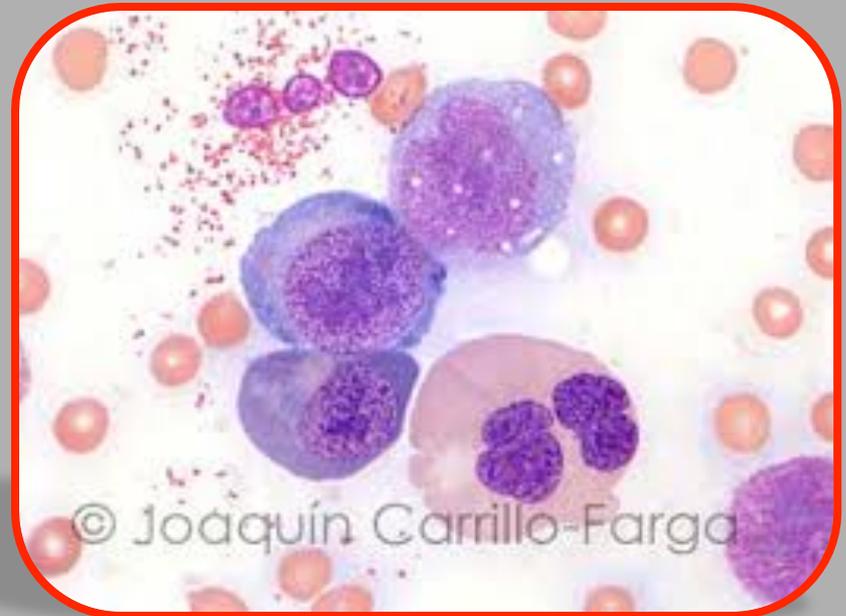
- Anemias diseritropoyeticas congénitas.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Hipoplasia medular.
- Leucemias agudas
- Cuadros hemolíticos.
- Hepatopatías.
- Hipotiroidismo

# ESTUDIO DE LA ANEMIA MEGALOBLASTICA

- HEMOGRAMA AUTOMATIZADO
  - Anemia macrocítica.
  - Trombocitopenia con macroplaquetas.
  - Índice reticulocitario.
  - Frotis sanguíneo: anisocitosis con macrocitosis, ovalocitos originados por mitosis incompleta, neutrofilos hipersegmentados. Punteado basófilo, cuerpos de Howell Jolly



- Aumento de la densidad celular.
- Hiperplasia eritroblastica con alteraciones de maduración, "nucleo en trebol".
- Alteraciones de maduración granulocítica: metamielocitos juveniles gigantes y megacariocítica (tamaño mayor nucleos hiperdiploides).



## MIELOGRAMA

- **BIOQUIMICA SERICA**
  - DHL elevada.
  - Haptoglobina puede estar disminuida.
  - Bilirrubina indirecta.
- **VITAMINA B12 Y ACIDO FOLICO**
  - B12 entre 200 y 900 pg/ml
  - Ácido fólico entre 2.5 a 20 ng/ml (serico), folato eritrocitario.
- **EXCRECION DE ACIDO METIL MALONICO**
- **DOSAJE DE HOMOCISTEINA**
- **PRUEBA TERAPEUTICA**
  - Se busca pico reticulocitario 3 a 5 dias luego de 1000 ug IM, en caso de falla ácido fólico 15 mg.



# TRATAMIENTO

- Folato 1 a 5 mg diario
- Cianocobalamina parenteral 1000 ug diaria durante 2 semanas luego semanal y posteriormente mensual.
- En caso manifestaciones neurologicas 1000 ug 2 veces por semana por 6 meses.

# SITUACIONES ESPECIALES

- Post gastrectomía: la administración de cobalamina debe ser de por vida si es una gastrectomía total y se tendrá que vigilar al gastrectomizado parcial.
- Síndrome de asa ciega: requiere además el uso de ATB.
- Anemia megaloblástica aguda: N<sub>2</sub>O, 6 horas de evolución. Generalmente responden rápido a la terapia de reposición.
- Anemia megaloblástica por fármacos

**MUCHAS GRACIAS....**