

# **ANEMIA MEGALOBLASTICA**

**DR. EDGARD GARCIA CASTRO**

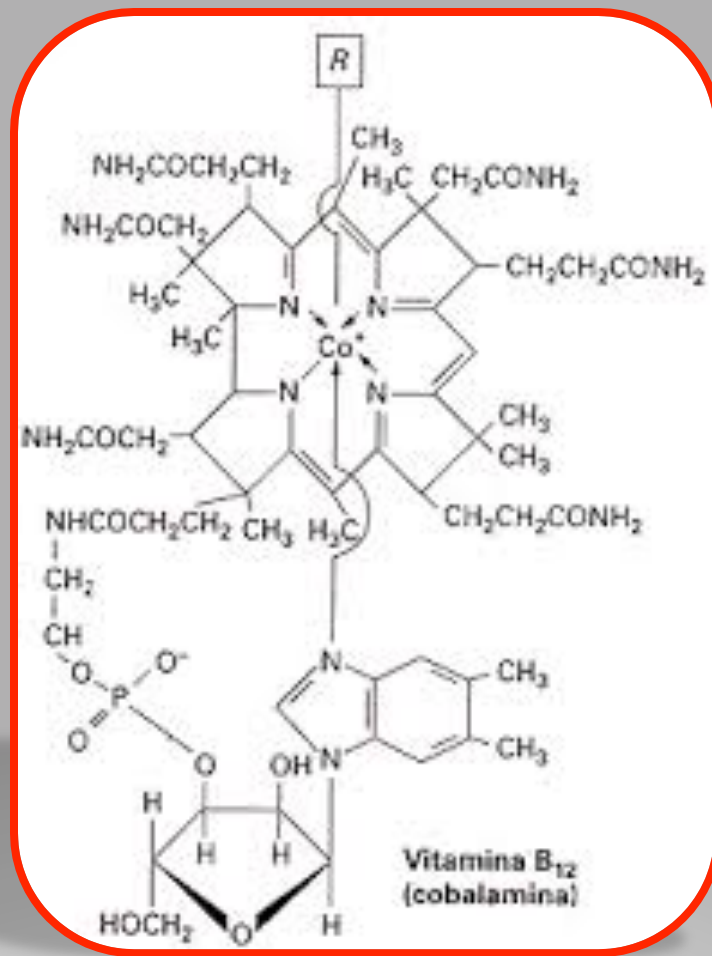
**MEDICO HEMATOLOGO**

**UNIDAD DE HEMATOLOGIA HNCASE**

**ESSALUD AREQUIPA**



**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 hígado.

# 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**

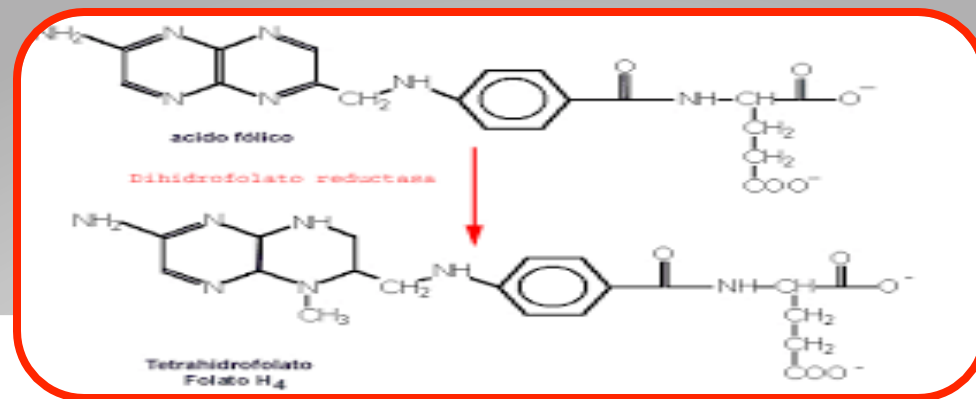
# ESTRUCTURA

- 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



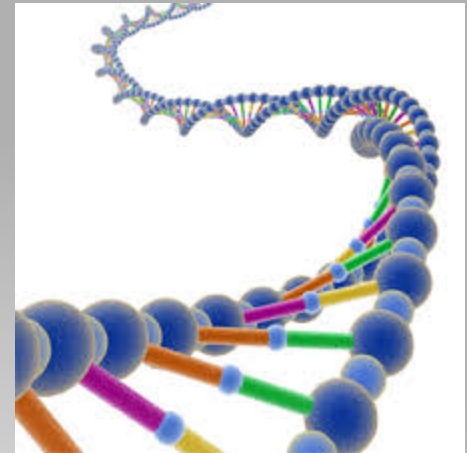
- Los poliglutamatos son degradados en el intestino a monoglutamatos.
- A nivel del yeyuno proximal son absorbidas.
- Se transforman en DHF y THF y luego a 5 metil THF que es la forma en la que circula en el plasma unida a una b-globulina y a la albumina.



- 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, hidroximetilglutamato, Procarbazina, déficit de hierro.
- Inhibición de síntesis proteica. L-asparraginasa
- 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

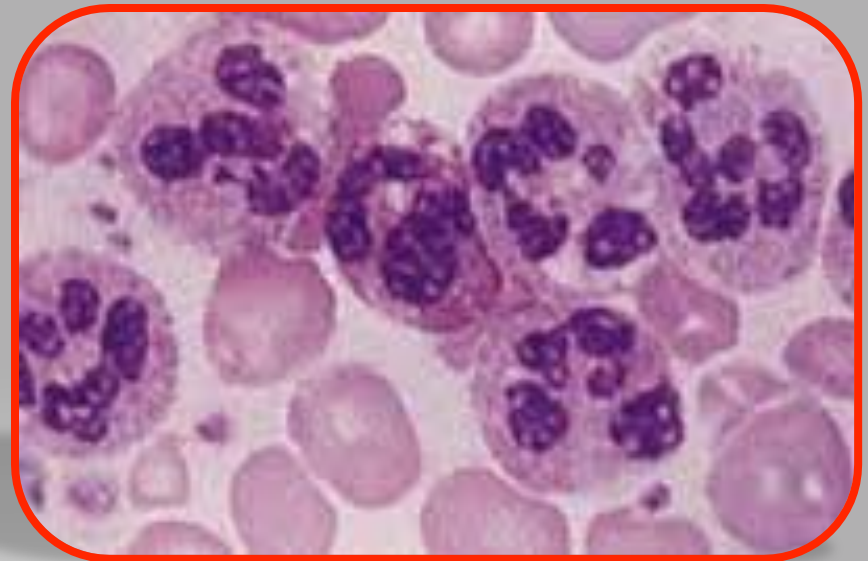
- Alteraciones del cierre del tubo neural.
- Enfermedad vascular: homocisteína elevada es un factor de riesgo para aterosclerosis y trombosis venosa.
- Cáncer de colon.

# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

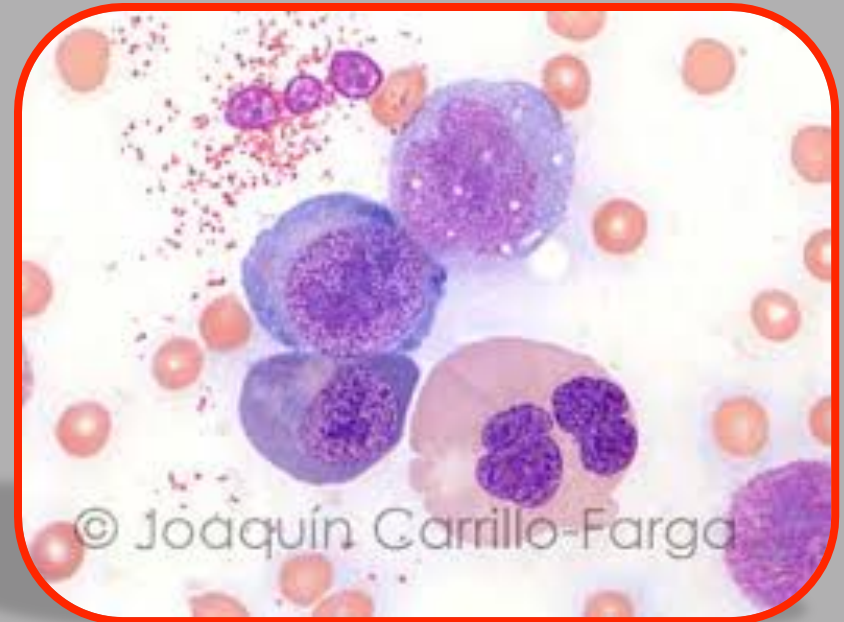
- Anemias diseritropoyeticas congénitas.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Hipoplasia medular.
- Leucemias agudas
- Cuadros hemolíticos.
- Hepatopatías.
- Hipotiroidismo

# 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....**