

Pseudomicroangiopatía trombótica por deficiencia de vitamina B12 en un lactante

Pseudo-thrombotic microangiopathy due to vitamin B12 deficiency in an infant

Dra. Carolina Bullor^a, Dra. Daniela Martínez Deocare^a, Dra. Brenda Rodríguez^a, Dra. Paula Y. Zuzel^a, Dra. Johanna Aliano^a, Dra. Paula Marqués Burgos^a, Dr. Ignacio Nuñez^a y Dr. Estanislao Díaz Pumará^a

RESUMEN

La pseudomicroangiopatía trombótica o síndrome de Moschcowitz es una manifestación infrecuente del déficit de vitamina B12. Se caracteriza por anemia hemolítica con características microangiopáticas, reticulocitos e índices hematimétricos normales o con ligera megaloblastosis, asociados a manifestaciones neurológicas.

La vitamina B12 está presente en alimentos proteicos de origen animal. La lactancia materna es una fuente adecuada para los niños cuando los niveles maternos son normales.

Se presenta a una paciente de 16 meses que se internó por anemia hemolítica con requerimiento transfusional, plaquetopenia, mal progreso ponderoestatural y retraso neuromadurativo. Durante su internación se arribó al diagnóstico de pseudomicroangiopatía trombótica secundaria a déficit de vitamina B12.

Palabras clave: anemia hemolítica, microangiopatías trombóticas, deficiencia de vitamina B12.

ABSTRACT

Pseudo-thrombotic microangiopathy, or Moschcowitz syndrome, is a rare manifestation of vitamin B12 deficiency. It is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, reticulocytes, and hematimetric indices that can be normal or that might present a mild megaloblastosis, and which are associated with neurological manifestations.

Vitamin B12 can be found in animal-based protein foods. Breastfeeding is an adequate source of this vitamin for children, when maternal serum levels are normal.

The case of a 16-month-old infant is presented. She was admitted for hemolytic anemia with transfusion requirement, thrombocytopenia, failure to thrive and developmental delay. During her hospitalization, she was diagnosed with pseudo-thrombotic microangiopathy caused by vitamin B12 deficiency.

Key words: hemolytic anemia, thrombotic microangiopathies, vitamin B12 deficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e326>

a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Nuñez: ignacio_25@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-6-2020

Aceptado: 21-1-2021

Cómo citar: Bullor C, Martínez Deocare D, Rodríguez B, Zuzel PY, et al. Pseudomicroangiopatía trombótica por deficiencia de vitamina B12 en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e326-e329.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 se encuentra en alimentos de origen animal y en la leche humana, que es una fuente adecuada con niveles maternos normales. Esta vitamina cumple un papel esencial en la síntesis de ADN, por lo que su déficit afecta órganos de alto recambio celular como la médula ósea y el sistema nervioso central.^{1,2} Se manifiesta típicamente con anemia megaloblástica y polineuropatía. Aproximadamente el 10 % de los pacientes tiene manifestaciones hematológicas: pancitopenia sintomática (5 %), anemia grave (2,5 %), anemia hemolítica (1,5 %) y pseudomicroangiopatía trombótica (2,5 %),³ esta última conocida como síndrome de Moschcowitz y de mecanismo fisiopatológico poco claro.⁴⁻⁶

CASO CLÍNICO

Niña de 16 meses, derivada por su pediatra por mal progreso ponderoestatural. Nació de término, con peso adecuado de 3490 g (percentil 50-75), talla de 48 cm (percentil 25) y perímetro cefálico de 36 cm (percentil 90). Estudios perinatólogicos normales. Madre de 40 años con hipotiroidismo adecuadamente tratado; padre de 47 años, sano. Ambos llevaban una dieta sin restricciones.

La paciente recibió lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, con un peso a esa edad de 6600 g (percentil 25), una talla de 67 cm (percentil 75) y un perímetro cefálico de 43 cm (percentil 75). Luego de rechazar la incorporación de alimentos semisólidos, continuó alimentándose a base de leche materna, con falla de medro progresiva.

Su desarrollo neuromadurativo fue adecuado hasta el año de vida; a partir de ese momento, presentó dificultad para adquirir nuevas pautas, a predominio de áreas motora gruesa (sedestación solo con apoyo) y lenguaje (silabeo).

Al examen físico, se observó palidez cutáneo-

mucosa generalizada, cabello ralo y apatía. Estaba taquicárdica y normotensa. Presentaba un peso de 8250 g (percentil 3-10), talla de 73 cm (percentil <3, puntaje Z -2,01) y perímetro cefálico de 45 cm (percentil 25). Sobre la base de estos hallazgos, se realizó hemograma que evidenció anemia hemolítica: hemoglobina (Hb) 4,8 g/dl; volumen corpuscular medio 91 fl; hemoglobina corpuscular media 30,7 pg; concentración de hemoglobina corpuscular media 33,6 g/dl; amplitud de distribución eritrocitaria 48,1 %; reticulocitos 5,4 %; bilirrubina total (BT) 1,59 mg/dl a predominio de la fracción indirecta (1,16 mg/dl); enzima láctico deshidrogenasa (LDH) 3709 U/l; y plaquetopenia de 109 000/mm³. La función renal y el resto del hepatograma fueron normales. Se decidió su internación por requerimiento transfusional.

FIGURA 1. Frotis de sangre periférica donde se observa anisocitosis, con predominio de macrocitos, microcitos y abundantes esquistocitos

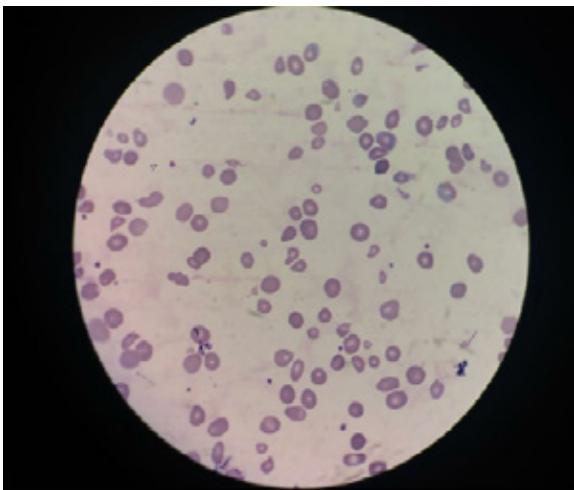
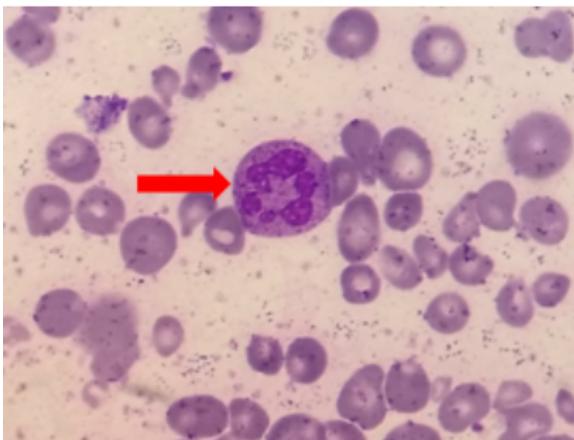


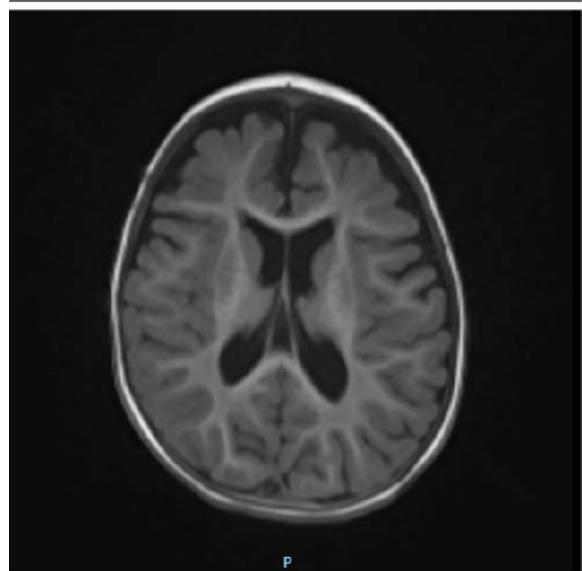
FIGURA 2. Frotis de sangre periférica donde se observa granulocito con núcleo hipersegmentado



Para excluir causas inmunológicas e infecciosas de hemólisis se realizó prueba de Coombs directa y serologías para los virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B, Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus, todas con resultado negativo. El frotis de sangre periférica reveló parámetros de microangiopatía y megaloblastosis, con anisocitosis, macrocitos, microcitos, abundantes esquistocitos y granulocitos con núcleos hipersegmentados (Figuras 1 y 2). La presencia de anemia hemolítica, plaquetopenia, esquistocitos en el frotis y prueba de Coombs negativa confirmaron el mecanismo microangiopático de este proceso. Se excluyeron los diagnósticos de síndrome urémico hemolítico (SUH) y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) por no presentar antecedentes clínicos (diarrea, afectación renal o compromiso neurológico agudo) ni de laboratorio compatibles. La presencia de megaloblastosis, granulocitos hipersegmentados y el retraso neuromadurativo motivó la solicitud de dosaje de vitamina B12, que resultó disminuido: menor de 82 pg/ml (valor normal: >200 pg/ml). El dosaje de ácido fólico, perfil de hierro y homocisteína en orina fueron normales.

Por presentar retraso neuromadurativo, se realizó resonancia magnética de cerebro, en la que se observó una atrofia cerebral frontal leve (Figura 3).

FIGURA 3. RMN de cerebro con atrofia cerebral leve a predominio frontal



Se arribó al diagnóstico de pseudomicroangiopatía trombótica relacionada con déficit de vitamina B12, entidad conocida como síndrome de Moschcowitz. Se constató hemograma materno normal y déficit de vitamina B12.

La paciente recibió tratamiento con vitamina B12, 100 mg/día por vía intramuscular durante 7 días y luego con frecuencia semanal, junto con un plan nutricional de incorporación de semisólidos, con alimentos proteicos de origen animal, de densidad calórica adecuada, y disminución de la lactancia materna. Se informó a la madre sobre el déficit vitamínico, se indicó control clínico y estudio de posibles causas.

La niña egresó al noveno día de internación, con mejora del hemograma (Hb: 9,3 mg/dl y recuento plaquetario: 407 000/mm³), sin evidencia de hemólisis (LDH: 1722 U/l y BT: 0,93 mg/dl), con aumento de peso e incorporación de algunos alimentos semisólidos. Continuó seguimiento por los servicios de Pediatría, Hematología y Neurología con buena adherencia al tratamiento. En controles sucesivos se evidenció mejora del progreso pondoestatural y adquisición de pautas neuromadurativas. A los 20 meses, caminaba con apoyo y había ampliado levemente el lenguaje. Se constató normalización de parámetros de laboratorio, con Hb de 11,2 mg/dl, 4 meses después.

DISCUSIÓN

El síndrome de Moschcowitz es una manifestación infrecuente del déficit de cianocobalamina. Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, reticulocitos e índices hematimétricos normales o con ligera megaloblastosis, asociados a manifestaciones neurológicas.

Puede ser secundario a malnutrición o a trastornos del metabolismo de la vitamina B12, como la anemia perniciosa.^{7,8} En los casos relacionados con malabsorción, la presentación suele ser más leve.⁷ En la paciente del caso clínico, se asumió que la hipovitaminosis era secundaria al déficit materno, dado que su alimentación se basaba en lactancia materna exclusiva, con exclusión de otras causas por anamnesis y estudios complementarios.

Respecto a la hipovitaminosis materna, si bien su dieta era variada, está descrito que quienes consumen carne o pescado menos de una vez por semana no están exentos de dicha deficiencia.² A su vez, la anemia perniciosa y el uso de omeprazol y otros fármacos son condiciones a pesquisar en el

adulto como posibles causas.

Respecto a las alteraciones hematológicas, estas se expresan a través de dos mecanismos: cambios megaloblásticos por una disincronía en la maduración núcleo-citoplasma (con presencia de macrocitos, eritrocitos con núcleo inmaduro e hipersegmentación de granulocitos en sangre periférica) y hemólisis intramedular con liberación de LDH, similar a lo que ocurre en la anemia hemolítica microangiopática.^{5,6} La leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia son otras posibles consecuencias. En el laboratorio de ingreso, la paciente presentó anemia, trombocitopenia y parámetros de hemólisis, con macrocitosis, anisocitosis, esquistocitosis y granulocitos hipersegmentados en el frotis de sangre periférica.

La cianocobalamina participa en la mielinización, el desarrollo del sistema nervioso y la producción de neurotransmisores. Su deficiencia puede producir desmielinización de la médula cérvico-dorsal, de nervios craneales y periféricos y de la sustancia blanca cerebral.^{9,10} Clínicamente puede manifestarse con alteración del sensorio, defectos cognitivos, retraso o regresión de pautas neuromadurativas, apatía, hipotonía, convulsiones, movimientos anormales, alteraciones psiquiátricas, entre otros. La paciente presentaba retraso en la adquisición de pautas madurativas y RMN de cerebro con atrofia cortical frontal.

El diagnóstico de síndrome de Moschcowitz se realiza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y la comprobación del déficit de vitamina B12; no es necesaria la punción y aspiración de médula ósea.⁶ En la paciente presentada y en su madre se constató hipovitaminosis sérica. La determinación de homocisteína se realizó con el tratamiento iniciado por lo que su valor normal no es representativo.

Ante la presentación clínica de una niña con apariencia de enfermedad y citopenias, la patología oncohematológica es un diagnóstico diferencial importante por su gravedad y urgencia. Esta patología fue excluida de forma mínimamente invasiva, se arribó al diagnóstico de manera oportuna y temprana. Por la prevalencia en nuestro medio, se planteó también el SUH, pero la paciente no presentaba compromiso renal agudo. Asimismo, se excluyó el diagnóstico de PTT por ausencia de compromiso renal y neurológico.

Respecto al tratamiento, en los pacientes con manifestaciones graves se recomienda la

aplicación de 100 µg/día de cianocobalamina o hidroxicobalamina por vía intramuscular durante una a dos semanas, luego con frecuencia semanal hasta constatar mejora clínica, para seguir con inyecciones mensuales. La respuesta hematológica es rápida, con aumento de reticulocitos en la primera semana y corrección de la anemia en 6 a 8 semanas.¹¹ Las manifestaciones neurológicas pueden empeorar de manera transitoria al comienzo del tratamiento, para mejorar semanas a meses después. La gravedad de estas en el momento del diagnóstico influirá en el nivel de recuperación posterior.⁶

La atrofia cerebral y la desmielinización suelen revertir en varios meses. Aun con tratamiento temprano puede haber retardo del desarrollo cognitivo y psicomotor en el largo plazo.¹² El único factor pronóstico descrito hasta ahora es la gravedad y la duración de la deficiencia.¹³

El caso presentado ilustra la importancia de un interrogatorio exhaustivo y manifiesta la necesidad de una evaluación permanente e integral del niño y su familia. En la actualidad, se diagnostican déficits vitamínicos con mayor frecuencia, aun en dietas no restrictivas, y se observan más sus consecuencias. Dentro de estas últimas, se encuentra el síndrome de Moschcowitz, entidad infrecuente pero muy grave. Frente a un paciente con anemia con requerimiento transfusional, se deben resolver las situaciones inmediatas que impliquen riesgo de vida, sin olvidar la evaluación del crecimiento y desarrollo como pilares de la labor del pediatra. El seguimiento y las intervenciones oportunas permiten considerar diagnósticos poco frecuentes, y hacen de esta una enfermedad prevenible. ■

REFERENCIAS

1. Ludwig ML, Matthews RG. Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem.* 1997; 66:269-313.
2. Aguirre JA, Donato ML, Buscio M, Ceballos V, et al. Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(4):e420-4.
3. Ledesma P, Giménez V, Martínez M, Alba L, et al. Pseudo-Microangiopatía Trombótica relacionada a deficiencia de vitamina B12 (Síndrome de Moschcowitz): Reporte de un caso. *Hematología.* 2014; 18(2):169-73.
4. Abourazzak S, Chaouki S, Idrissi M, Atmani S, et al. Pseudo-microangiopathie thrombotique liée à un déficit en vitamine B12. *Arch Pediatr.* 2012; 19(6):616-9.
5. Stabler SP. Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. Young NS, Gerson SL, High KA (eds). *Clinical hematology.* Philadelphia: Mosby; 2006. Págs.242-51.
6. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2006; 28(1):50-6.
7. Noël N, Maigné G, Tertian G, Anguel N, et al. Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *QJM.* 2013; 106(11):1017-22.
8. Andrès E, Affenberger S, Federici L, Korganow AS. Pseudo-thrombotic microangiopathy related to cobalamin deficiency. *Am J Med.* 2006; 119(12):e3.
9. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, et al. Neurologic aspect of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991; 70(4):229-45.
10. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008; 29(2 Suppl):S126-31.
11. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013; 368(2):149-60.
12. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 1992; 121(5 Pt 1):710-4.
13. Racioppi F, Villamayor G, Serrano N. Manifestaciones Neurológicas del Déficit de vitamina B12 en pediatría. *Med Infant.* 2017; 24(1):27-30.