

Mujer de 59 años con retinosis pigmentaria y pancitopenia. Un diagnóstico no muy acertado...

Sandra Castaño-Díez¹, Carmen Martínez Muñoz¹, Ana Matas², José Milisenda², Mònica López-Guerra³, María Rozman³

¹ Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic de Barcelona;

² Servicio de Medicina Interna. Departamento de Trastornos Metabólicos y Musculares. Hospital Clínic de Barcelona;

³ Unidad de Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona

› Motivo de consulta

Presentamos el caso de una mujer de mediana edad diagnosticada de síndrome mielodisplásico (SMD) y remitida para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

› Historia clínica

Se trata de una mujer de 59 años de edad, natural de Barcelona, residente en Santo Domingo. Como antecedentes patológicos refería haber sido diagnosticada a los 15 años de retinosis pigmentaria, por cuya causa presentaba un déficit visual que le condicionaba una dependencia parcial. Asimismo, padecía una anemia megaloblástica crónica por supuesto déficit de vitamina B₁₂, para la cual recibía suplementos semanales de esta vitamina por vía oral, con aparente buen control.

La enfermedad actual se inicia un año antes, cuando a los 58 años sufrió un cuadro de dengue hemorrágico en Santo Domingo, durante el cual presentó una pancitopenia severa que se mantuvo una vez superado el episodio agudo. En aquel momento se practicó un aspirado de médula ósea que se informaba como hiper celular, con eritroblastos megaloblásticos, serie granulopoyética desviada a la izquierda, con megaloblastosis, gigantismo y algunos elementos hipogranulados, y serie megacariocítica muy disminuida con megacariocitos de tamaño pequeño, de núcleo hipo/monolobulado o con núcleos desconectados; el recuento de blastos era del 5%. También se le practicó una biopsia de médula ósea en la que se describía una reducción relativa de las series roja y megacariocítica, la presencia de una población blástica mie-

loide morfológicamente superior al 10% y no se evidenciaba mielofibrosis. A la luz de estos resultados fue diagnosticada de un SMD con exceso de blastos de tipo 1. Con este diagnóstico recibió tratamiento con eritropoyetina y análogos de la trombopoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y danazol, sin obtener respuesta y presentando un estado de dependencia transfusional semanal tanto de hemáties como de plaquetas. Por ello, fue derivada a España para la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

› Exploración física

En la consulta pretrasplante destacaba una importante fragilidad general, una severa limitación visual y una aparente mayor edad que la que correspondería a la cronológica. El resto de la exploración física no mostró alteraciones significativas.

› Pruebas complementarias

El hemograma constató una pancitopenia con hemoglobina (Hb) de 94 g/L, un volumen corpuscular medio (VCM) de 92,6 fL, cifras de leucocitos de $1,3 \times 10^9/L$ (neutrófilos 37%, linfocitos 62%, monocitos 0%, eosinófilos 1%, basófilos 0%) y de plaquetas de $34 \times 10^9/L$. La bioquímica, incluyendo el perfil renal y el hepático, fue normal; la cifra de LDH era de 184 U/L ($N < 234$), la vitamina B₁₂ de 627 pg/mL ($N > 300$), el ácido fólico de 24 ng/mL ($N > 5$) y la ferritina de 1.715 ng/mL ($N 15-200$).

Durante el periodo en el que se efectuaban las pruebas pretrasplante se decidió administrar trata-

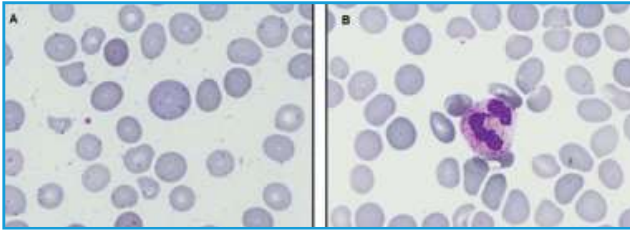


Figura 1. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$). A: macrocitos, megalocitos y algún ovalocito. B: neutrófilo hipersegmentado.

miento hipometilante con azacitidina, del cual recibió 4 ciclos sin objetivarse mejoría. Al finalizar dicha terapia, se constataba una pancitopenia grave en el hemograma, con una Hb de 83 g/L, un VCM de 98,6 fL, una cifra de leucocitos de $1,76 \times 10^9/L$ (neutrófilos 21%, linfocitos 66%, monocitos 11%, eosinófilos 1%, basófilos 1%) y un recuento de plaquetas de $32 \times 10^9/L$.

Ante estos hallazgos, se realizó un aspirado de médula ósea (Figuras 1 y 2) que dio lugar a los siguientes hallazgos: la celularidad estaba aumentada, con disminución de la grasa y presencia de las 3 series hematopoyéticas. La serie roja constituía el 34% del total celular y presentaba disminución de las formas más maduras, así como una marcada megaloblastosis, con abundantes elementos gigantes, eritroblastos con cromatinas nucleares perladas y severo asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático. Los megacariocitos eran abundantes y algunos tenían el núcleo hipersegmentado, si bien se observaba un 20% de elementos de tamaño pequeño. La serie blanca representaba el 50% de la celularidad y morfológicamente mostraba macrocitosis con bandas y metamielocitos gigantes e hipogranulados. El recuento de blastos fue del 4%.

En el estudio citoquímico mediante la tinción de Perls (Figura 3) se constató un aumento de los depósitos macrofágicos de hierro medular y un recuento de sideroblastos de 84%, sin observarse sideroblastos en anillo. El score de Ogata para el despistaje fenotípico de SMD por citometría de flujo fue de 2 puntos. El estudio citogenético de médula ósea mostró un cariotipo normal (46,XX[20]). Se practicó también un estudio de secuenciación masiva mediante *next generation sequencing* (NGS) (panel mieloide, Oncomine® Myeloid Research Assay) objetivándose una mutación de *DNMT3A* (C.2391C>A p.Asn797Lys) con una frecuencia alélica del 5,5%.

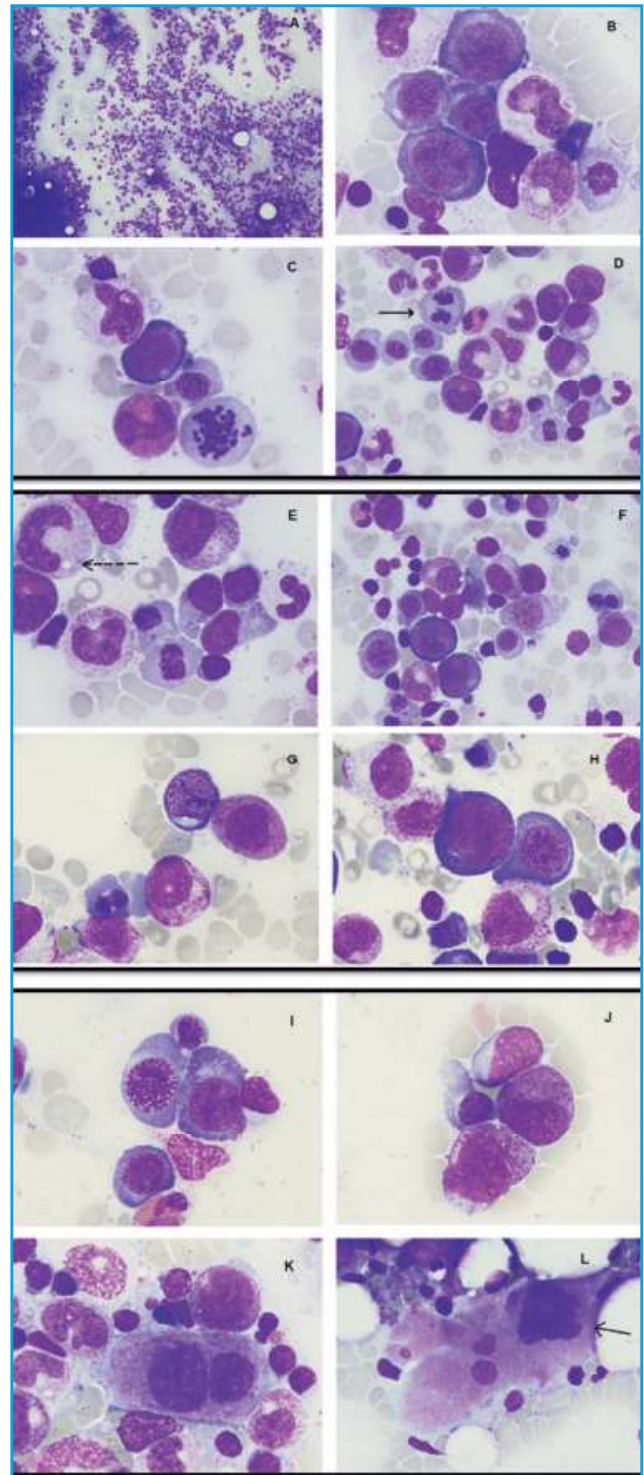


Figura 2. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa). A: hipercelular; B-K: marcada megaloblastosis en serie roja y granulocítica, figuras de mitosis (flecha), bandas/metamielocitos gigantes degranulados (flecha discontinua); D: megacariocito de talla grande e hiperlobulado.

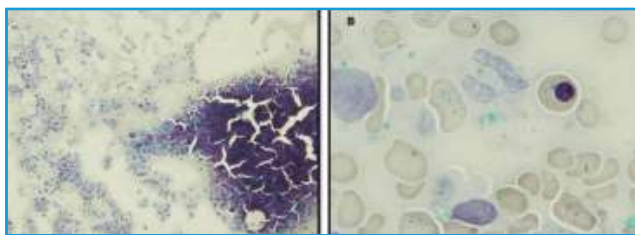


Figura 3. Tinción de Perls con aumento del hierro macrofágico y abundantes sideroblastos.

Ante unos hallazgos morfológicos tan llamativos, característicos de una anemia megaloblástica, y en ausencia de datos patognomónicos de SMD, se replanteó el diagnóstico. En resumen, se trataba de una paciente con retinosis pigmentaria desde la infancia, aparente déficit crónico de vitamina B₁₂ y marcada megaloblastosis medular. Como alternativa diagnóstica, se planteó entonces la posibilidad de un cuadro sindrómico congénito de origen metabólico. Para su confirmación, se realizó un estudio analítico específico, que mostró una homocisteína basal en plasma elevada de 33 $\mu\text{mol/L}$ ($N < 15$), así como una elevación de ácido metilmalónico en la orina de 18 mmol/mol ($N < 8$). Estos hallazgos eran compatibles con una alteración del metabolismo de la vitamina B₁₂. Se procedió entonces a un análisis genético dirigido (Nextera® DNA Exome Kit, Illumina), que confirmó la presencia de una mutación en el gen *TCN2* (c.[871C>T]) de la transcobalamina.

A la luz de estos resultados, se reinterrogó a la familia de forma dirigida. Los familiares de primera línea se mostraron reacios a facilitar información, pues al parecer consideraban un descrédito una enfermedad congénita. Finalmente, un sobrino confirmó que la paciente tenía antecedentes de consanguinidad entre sus progenitores (padre y madre eran primos de quinta generación) y que tuvo una hermana que falleció a los 3 meses de vida a causa de las complicaciones derivadas del tratamiento de una supuesta leucemia. Además, este pariente, residente en Santo Domingo, nos facilitó 2 trabajos científicos publicados en 1977^(1,2), que describían a nuestra enferma y donde constaba que había sido controlada en nuestro centro durante su infancia y adolescencia. En estas publicaciones se refería que la enferma presentaba crisis megaloblásticas desde los 11 meses de edad, desencadenadas en diversas situaciones (infecciones, menarquia...) y que eran tratadas mediante

complejos multivitamínicos con resolución posterior. Por tanto, interpretamos que la infección por dengue podría haber sido el desencadenante de una nueva crisis megaloblástica. Estos datos nos permitieron cerrar el círculo completo de la integración diagnóstica.

› Diagnóstico

Anemia megaloblástica por acidemia metilmalónica y homocistinuria por alteración del metabolismo de la transcobalamina con mutación del gen *TCN2*.

› Tratamiento y evolución

En cuanto se confirmó el diagnóstico de anemia megaloblástica por acidemia metilmalónica y homocistinuria, y a la espera de los resultados de los estudios genéticos, se inició tratamiento con hidroxycobalamina intramuscular a dosis de 1 mg al día. Se asistió a una resolución progresiva de la pancitopenia que permitió poder espaciar la terapia a cada 3 semanas.

› Discusión

El déficit de vitamina B₁₂ es fácilmente tratable, pero frecuentemente poco reconocido. Sus síntomas clínicos pueden ser sutiles y analíticamente puede cursar con anomalías hematológicas variables, desde un aumento aislado en el volumen corpuscular medio de los hematíes en pacientes asintomáticos, pasando por una anemia megaloblástica en casos más floridos o, en el caso más extremo, producir pancitopenia o anemia hemolítica. Los hallazgos morfológicos característicos en el frotis de sangre periférica incluyen macrocitosis de la serie roja, neutrófilos gigantes con el núcleo hipersegmentado (pleocariocitos) y plaquetas gigantes. La médula ósea suele ser hiper celular, con aumento de la serie roja y marcada diseritropoyesis, consistente fundamentalmente en megaloblastosis (asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático de los eritroblastos, con los núcleos inmaduros y citoplasma bien hemoglobinizado). Todo ello se acompaña de anomalías en la serie granulocítica, como metamielocitos y bandas gigantes y desgranulados, y en la megacariocítica, con elemen-

tos de talla grande y núcleo hiperlobulado^(3,4). Estos hallazgos pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo de síndrome mielodisplásico o, incluso, de leucemia aguda (por el incremento en los proeritroblastos)⁽⁵⁾. Esta circunstancia había ocurrido probablemente con la hermana de nuestra paciente, que había sido erróneamente diagnosticada de leucemia aguda y tratada como tal^(1,2).

En aquellos casos en que el paciente presenta una historia clínica compatible y unos niveles de vitamina B₁₂ inferiores a 200 pg/mL no es necesario ningún estudio adicional para el diagnóstico de anemia megaloblástica por déficit de B₁₂. Sin embargo, en los pacientes con niveles de esta vitamina de entre 200 y 300 pg/mL, es necesario analizar el ácido metilmalónico y/o la homocisteína en suero para descartar un trastorno congénito de la metilación de la cobalamina (cbl) como el que presentaba nuestra enferma. La biopsia de la médula ósea no es necesaria para el diagnóstico, si bien en muchos pacientes se practica en el contexto del estudio de una pancitopenia severa⁽⁵⁾. El diagnóstico diferencial de una anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂ debe incluir no solo otras formas de anemia de origen carencial, sino también alteraciones constitucionales en las vías de metabolización de esta vitamina.

La anemia megaloblástica por acidemia metilmalónica con homocistinuria forma parte de un grupo de entidades hereditarias infrecuentes⁽⁶⁾. Hasta el momento, la patogenia de esta enfermedad no es conocida con certeza, pero existen múltiples hipótesis. Estas apuntan al daño en la capacidad de metilación celular, la toxicidad por metabolitos acumulados, la existencia de estrés oxidativo y la posible alteración de las funciones proteicas no enzimáticas. Existen determinados trastornos genéticos en la vía de transporte y procesamiento intracelular de cbl que causan un déficit en la síntesis no solo de metilcobalamina, sino también de adenosilcobalamina, el cofactor de metilmalonil-CoA mutasa, siendo las más conocidas las que afectan a los genes *MMACHC*, *MMADHC*, *LMBRD1*, *ABCD4*, *HCFC1* y *TCN2*. Las mutaciones en estos genes representan los diferentes tipos de trastorno, que se conocen como cblC, cblD, cblF, cblJ y cblX, respectivamente⁽⁶⁾. La más frecuente y grave de ellas es la alteración en el gen *MMACHC*, localizado en el cromosoma 1p34.12. Las mutaciones en el gen de la transcobalamina (*TCN2*) son más raras y conducen a una entidad de

herencia autosómica recesiva⁽⁷⁾. La transcobalamina es una proteína transportadora de la vitamina B₁₂ que facilita su endocitosis a la célula, permitiendo que actúe como cofactor de diversas reacciones celulares (transformación de homocisteína en metionina y de metilmalónico en succinil-colina).

La presentación clínica de este tipo de enfermedades es muy variable, siendo sus principales manifestaciones clínicas de 2 tipos, fundamentalmente: afectación del sistema nervioso tanto central como periférico, en forma de encefalopatía aguda severa y/o déficit visual^(8,9); y trastorno de la médula ósea en forma de anemia megaloblástica. El diagnóstico diferencial debe establecerse con cualquier causa que disminuya la disponibilidad de los factores madurativos como la vitamina B₁₂ (déficit nutricional como en las dietas veganas, malabsorción intestinal, alteración en el metabolismo intracelular) y el ácido fólico (déficit en la dieta, absorción inadecuada, fármacos), y que curse con clínica hematológica y neurológica (déficit severo de hierro, enfermedad infecciosa, leucemia, síndrome mieloproliferativo, SMD). La confirmación del diagnóstico requiere un estudio bioquímico que muestre elevación de la homocisteína plasmática (por encima de 15 μmol/L) y del ácido metilmalónico en la orina. El hallazgo de una de las múltiples alteraciones genéticas características es de gran utilidad para confirmar el diagnóstico etiológico. Una vez establecida la sospecha diagnóstica, debe iniciarse de manera inmediata el tratamiento con hidroxicobalamina parenteral, ya que se consigue así una rápida resolución de la clínica hematológica (no de la neurológica).

La paciente discutida en este caso fue derivada a nuestro centro con el diagnóstico de un SMD. Sin embargo, la citología medular tan característica de anemia megaloblástica nos llevó a plantear una alternativa diagnóstica. En cuanto a la demostración de clonalidad en la hematopoyesis, el cariotipo resultó normal y, si bien la mutación de *DNMT3A* podía favorecer el diagnóstico de SMD, su baja carga alélica sugería un bajo potencial patogénico. La historia clínica con retinosis pigmentaria desde la infancia y anemia megaloblástica de larga evolución, junto a unos niveles de vitamina B₁₂ normales, sugerían un cuadro sindrómico constitucional, pudiéndose demostrar finalmente una alteración del metabolismo de la cbl (mutación del gen de la transcobalamina 2).

► Para recordar

- La citología medular y la historia clínica son los pilares fundamentales en que debe basarse el abordaje diagnóstico de una pancitopenia.
- Displasia morfológica no es sinónimo de SMD.
- La anemia megaloblástica presenta unas alteraciones morfológicas características y puede ser de etiología adquirida o constitucional.
- La mutación del gen de la transcobalamina 2 (*TCN2*) provoca un trastorno hereditario infrecuente que forma parte de las alteraciones congénitas del metabolismo de la cbl que dan lugar a anemia megaloblástica por acidemia metilmalónica y homocistinuria.

► Bibliografía

1. Mañe JV, Vives-Corrons JL, Rozman C. Congenital folate-dependent megaloblastic anaemia of unknown aetiology. *Lancet*. 1977 Jan 29;1(8005):262-3.
2. Vives-Corrons JL, Vives Mañe J, Rozman C. Congenital folate dependent megaloblastic anaemia. Clinical and biological study of a new form of congenital megaloblastic (author's transl). *Sangre (Barc)*. 1978;23(2):163-72.
3. Florensa L, Arenillas L, Calvo X, Pérez-Vila E, Montesdeoca S, Ferrer A, Woessner S. The importance of adequate recognition of normal and dysplastic myelopoiesis for the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Histol Histopathol*. 2019;34:857-73.
4. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.ª ed. Madrid: Acción Médica y FEHH; 2006.
5. Konda M, Godbole A, Pandey S, Sasapu A. Vitamin B12 deficiency mimicking acute leukemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;32(4):589-92.
6. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Jan;40(1):21-48.
7. Trakadis YJ. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37:461-73.
8. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:103-14.
9. Weisfeld-Adams JD, Bender HA, Miley-Åkerstedt A, Frempong T, Schrager NL, Patel K, et al. Neurologic and neurodevelopmental phenotypes in young children with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cobalamin C type. *Mol Genet Metab*. 2013;110:241-7.