

HOSPITAL CLINICOQUIRURGICO DOCENTE DE PINAR DEL RIO

Anemia perniciosa asociada con hipogammaglobulinemia

Dr. Adalberto Fortún, Dra. Mirta Campo, Dr. Jorge Travieso, Dra. Lucila Brito'

Fortún, A.: *Anemia perniciosa asociada con hipogammaglobulinemia.*

Se informa que la diferenciación del *stem cell* primario en el precursor de la célula B y la célula plasmática ha sido bien estudiada en el hombre. Se expresa que la activación del linfocito B es detonada por estimulación antigénica que produce expansión clonal de un cierto tipo de célula con vistas a su diferenciación en célula plasmática y la síntesis ulterior de anticuerpos específicos contra dicho antígeno. Se destaca que la vitamina B₁₂ es decisiva para que se produzca la rápida proliferación de cualquier línea celular, lo que origina por ejemplo, anemia perniciosa cuando ella no es absorbida por ausencia del factor intrínseco gástrico. Su déficit también compromete la expansión clonal de los linfocitos B en presencia de un estímulo antigénico adecuado. lo que originará una hipogammaglobulinemia, que se corrige con la administración de dicho elemento. Se presenta un paciente con anemia perniciosa e hipogammaglobulinemia, que desapareció una vez iniciado el tratamiento con vitamina B₁₂. Se concluye que esta observación apoya los conceptos según los cuales algunos elementos, como el déficit de vitamina B₁₂ podrían limitar la síntesis de anticuerpos aun en presencia de un sistema inmune normal y con una estimulación antigénica adecuada.

INTRODUCCION

La producción de inmunoglobulinas depende de una compleja serie de factores, que incluye la formación genética, la diferenciación del *stem cell* en el precursor de la célula B y su posterior transformación en célula plasmática. El estímulo final para la producción de anticuerpos lo constituye la estimulación antigénica, la que provoca expansión clonal del tipo celular, apropiado en cada caso en particular¹.

La anemia perniciosa es una enfermedad caracterizada por una pobre absorción de vitamina B₁₂ secundaria a una ausencia de factor intrínseco gástrico, indispensable para la misma. Se conoce que esta vitamina es imprescindible para la proliferación celular, por lo que su déficit se hará pronto evidente, en aquellos tejidos en los que dicha proliferación sea crucial para su normal funcionamiento, como es el caso del tejido hematopoyético.²

Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor de Medicina Interna.

Especialista de I Grado en Hematología Especialista de I Grado en Medicina Interna

La detención en la producción de anticuerpos ha sido un hallazgo raro, pero que se ha identificado ocasionalmente en pacientes con anemia perniciosa.^{3,6} Se ha planteado que la ausencia de dicha vitamina, de la misma forma que detiene la proliferación de las células hematopoyéticas, bloquea la expansión clonal necesaria para la producción de anticuerpos. Así, la hipogammaglobulinemia sería una consecuencia del déficit de vitamina B₁₂ y ésta será potencialmente reversible con el tratamiento vitamínico.⁷

En el presente trabajo mostramos un paciente que presentaba anemia perniciosa y destacaba una hipogammaglobulinemia, que desapareció después de la remisión hematológica secundaria al tratamiento con vitamina B₁₂.

Presentación del caso

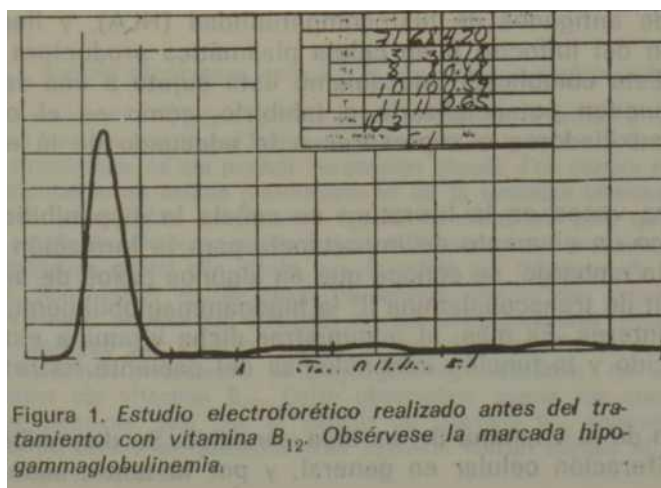
El paciente J.V.E., del sexo masculino y de 61 años de edad, ingresa por decaimiento y palidez. Tiene como antecedente haber padecido de anemia hace 5 años, para la que se le indicó tratamiento con "vitaminas", que abandonó posteriormente. Presentaba además parestesias en ambos miembros inferiores.

Al examen físico sólo se encontró la palidez cutáneo-mucosa. No tenía hepatoesplenomegalia ni otro dato de interés. La hemoglobina era de 5,7 *g*/100 *ml*, con un hematócrito de 17 Vol %, y cambios megaloblásticos en sangre periférica. La eritrosedimentación fue de 20 *mm*/h. El recuento de leucocitos y plaquetas fue normal. Urea, glicemia, orina, heces fecales y serología también eran negativos, al igual que el *test* de Sia y la bilirrubina.

Se le realizó estudio radiográfico del tórax, *tractus* digestivo superior y colon que fueron normales. El hierro sérico era de 198 *mg*/100 *ml* y los reticulocitos de 0.5 %. El estudio estructural de la médula ósea mostraba integridad de la serie blanca y megacariopoyética, con cambios megaloblásticos severos en la serie roja.

Se le efectuó además gastroscopia, donde se observó gastritis crónica con atrofia de la mucosa. El gastroquimograma revelaba la presencia de una anacloridria.

La electroforesis de proteínas evidenció una hipogammaglobulinemia severa, y el estudio inmunoelectroforético demostró una disminución de todos los tipos de inmunoglobulinas (figura 1).



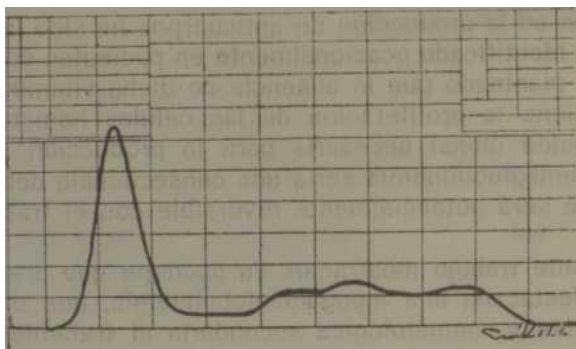


Figura 2. *Electroforé&sis de proteínas después de tratamiento con vitamina B₁₂.*

Con el criterio diagnóstico de una anemia perniciosa con hipogammaglobulinemia secundaria, se inició el tratamiento con vitamina B₁₂ en la dosis establecida para la enfermedad. Evolutivamente el paciente tuvo una recuperación clínica total, en la que desaparecieron las parestesias y mostraron niveles de hemoglobina superiores a 11 g/100 ml. La electroforesis de proteínas realizada 4 meses después era normal (figura 2).

COMENTARIOS

Aunque la anemia perniciosa se presenta usualmente con inmunoglobulinas normales, su asociación con hipogammaglobulinemia ha sido informada en ocasiones.^{3,6}

Es bien conocido el complejo proceso inmunológico, que determina la producción de anticuerpos, el cual comienza con la información genética y el grupo de antígenos de histocompatibilidad (HLA), y llega hasta la diferenciación del linfocito B en célula plasmática productora de inmunoglobulinas.¹ Este complicado mecanismo está sujeto a una serie de controles que pueden potencializarlo o inhibirlo, como es el caso de los linfocitos T auxiliares-o supresores o lo adecuado de la estimulación antigénica.¹

Muy pocas veces en la literatura se señala la disponibilidad de vitamina B₁₂ como un elemento de importancia para la formación de inmunoglobulinas, sin embargo, se conoce que en algunos casos de anemia perniciosa o déficit de transcobalamina II⁸ la hipogammaglobulinemia ha sido un hallazgo de interés. Es más, al administrar dicha vitamina este elemento ha desaparecido y la función inmunológica del paciente ha retornado a la normalidad.

La función de la vitamina B₁₂ es bien conocida. Su disponibilidad determina la proliferación celular en general, y por lo tanto, aquellas células cuya actividad está

relacionada con su capacidad de proliferar, como es el caso de la médula ósea, serán las que producirán las manifestaciones clínico-hematológicas del déficit vitamínico.² Por su parte, la producción de inmunoglobulinas es un proceso que se desencadena con la presencia de un antígeno, capaz de detonar la producción de dichos anticuerpos, pero para que esto ocurra, las células B deben ser capaces de sufrir una expansión clonal definida de la línea celular, que producirá el anticuerpo específico en cada caso.

Es por ello que la deficiencia de vitamina B₁₂ provoca en algunos pacientes, la aparición de hipogammaglobulinemia, que desaparece al producirse la remisión hematológica con el tratamiento.

Nuestro caso, que presentaba una anemia perniciosa típica, mostraba una hipogammaglobulinemia severa, que desapareció una vez lograda la normalización de las cifras de hemoglobina con vitamina B₁₂, y constituye un ejemplo de la importancia que reviste esta sustancia, para el normal funcionamiento del brazo humoral de la inmunidad.

SUMMARY

Fortún, A. et al.: *Pernicious anemia associated with hypogammaglobulinemia.*

It is reported that differentiation of primary stem cell in the precursor of B cell and plasma cell has been well studied in man. Activation of B lymphocyte is detonated by antigenic stimulation which produces clonal expansion of certain type of cell in relation to its differentiation in plasma cell and further synthesis of specific antibodies against such antigen. It is outlined that vitamin B₁₂ is decisive for the production of a rapid proliferation of any cell line, which originates, for example, pernicious anemia when such vitamin is not absorbed by absence of gastric intrinsic factor. Its deficit also endanger clonal expansion of B lymphocytes in presence of an adequate antigenic stimulus, originating hypogammaglobulinemia, which is corrected with the administration of such element. A patient with pernicious anemia and hypogammaglobulinemia, which disappeared once treatment with vitamin₁₂ was started, is presented. This observation support those concepts according to which some elements, as vitamin₁₂ deficit, should limit the synthesis of antibodies even in presence of a normal immune system and with an appropriate antigenic stimulation.

RÉSUMÉ

Fortún, A. et al.: *Anémie pernicieuse associée à une hypogammaglobulinémie.*

La différenciation du *stem cell* primaire dans le précurseur de la cellule B et de la cellule plasmatique a été bien étudiée chez l'homme. L'activation du lymphocyte B est déclenchée par stimulation antigénique, ce qui produit l'expansion clonale d'un certain type de cellule en vue sa différenciation en cellule plasmatique et de la synthèse ultérieure d'anticorps spécifiques contre cet antigène. La vitamine B₁₂ est fondamentale pour qu'il se produise la prolifération rapide de n'importe quelle lignée cellulaire, ce qui entraîne, par exemple, une anémie pernicieuse quand elle n'est pas absorbée par l'absence du facteur intrinsèque gastrique. Son déficit touche aussi l'expansion clonale des lymphocytes B en présence d'un stimulus antigénique adéquat, ce qui entraînera une hypogammaglobulinémie qui sera corrigée par l'administration de cet élément. Il est présenté ici un malade atteint d'anémie pernicieuse et d'hypogammaglobulinémie, ce qui a disparu après le traitement par vitamine B₁₂. Cette observation appuie les concepts suivant lesquels certains éléments, tels que le déficit de vitamine B₁₂ pourraient limiter la synthèse d'anticorps, même en présence d'un système immunitaire normal et avec une stimulation antigénique adéquate.

BIBLIOGRAFIA

1. *Hernández, P.*: El sistema inmune, evolución, estructura y funcionamiento. Hematol
2. Hernández R: fSúdio del ácido fólico y la vitamina B₁₂. Rev Cub Med 12: 305 1983.
3. *Gibbs, D. D.; J. S. Pryor*: Hypogammaglobulinemia (acquired adult form) and pernicious anemia. Proc R Soc Biol 54: 59, 1961.
4. *Larsson, R. V. et al.*: Hypogammaglobulinemia and pernicious anemia. Acta Haematol (Basel) 26: 50, 1961.
5. *Clark, R. et al.*: Studies on two patients with concomitant pernicious anemia and immunoglobulin deficiency. Ann Int Med 67: 403, 1967.
6. *Conn, H. O. et al.*: Pernicious anemia and immunologic deficiency. Ann Intern Med 68: 603, 1968.
7. *Hitzig, W. H.; A. B. Kenny*: The role of vitamin B-12 and its transport globulins in the production of antibodies. Clin Exp Immunol 20: 105, 1975.
8. *Goodman, D. H. et al.*: Hypogammaglobulinemia, allergy and absence of intrinsic factor. J Allergy 40: 131, 1967.

Recibido: 20 de noviembre de 1984

Aprobado: 3 de noviembre de 1985

Dr. *Adalberto Fortún*
Calle B, final, edificio 73,
Apartamento 0-7, reparto "Hermanos Cruz"
Pinar del Río
Cuba