

## MALA ABSORCION SELECTIVA JUVENIL DE VITAMINA B 12

A. VILLAMIL, H. DIAZ, J. CAMPOS

### INTRODUCCION

La deficiencia de vitamina B12 se manifiesta clínicamente por síntomas generales tales como debilidad, palidez y anemia macrocítica megaloblástica, por síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito, anorexia severa, glositis, diarrea y mala absorción de nutrientes y por síntomas neurológicos entre los que se destacan parestesias en las extremidades, incoordinación y pérdida de la sensibilidad vibratoria.

Esta deficiencia es prácticamente inexistente en el humano por ingesta pobre (exceptuando talvés los vegetarianos estrictos) debido a que la

mayoría de los alimentos son ricos en vitamina B12 y el requerimiento diario es muy bajo (cerca de 1 ug. para las 24 horas). Por lo anterior es evidente concluir que esta carencia es siempre secundaria a una variedad de entidades inespecíficas o a algunos disturbios genéticos específicos.

Una vez que la vitamina llega al estómago se combina con una mucoproteína secretada por las células parietales que fue denominada por Castle como "factor intrínseco" (1). Se forma entonces el complejo factor intrínseco-vitamina B12 el cual al llegar al íleon es captado por receptores especiales existentes allí. Posteriormente es liberada a la circulación portal en donde es tomada por la transcobalamina II globulina encargada de transporta hacia el hígado.

Existen varios métodos para evaluar su deficiencia, siendo los más empleados la determinación de los niveles séricos (cifra normal: 150 900 picogramos/ml) y la medición de la absorción intestinal utilizando vitamina B12 con cobalto radioactivo (prueba de Schilling) (2). Hay otros procedimientos útiles en la investigación de esta deficiencia, tales como la excreción aumentada de ácido metilmalónico en la orina, el empleo de dosis fisiológicas de la vitamina y su respuesta hematológica, la medición de niveles séricos de transcobalaminas, IyII, la determinación de factor intrínseco en el jugo gástrico y algunas

---

Este trabajo se ejecutó en el Hospital San Juan de Dios bajo el patrocinio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional y el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.

Doctor ALFONSO VILLAMIL BERNAL; Profesor Asociado de Medicina Interna, Universidad Nacional, Jefe de la Sección de Estudios Clínicos, Subdirección de Nutrición, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Doctor HILDEBRANDO DIAZ OLANO: Pediatra Sección de Estudios Clínicos, Subdirección de Nutrición, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

Doctor JAIME CAMPOS GARRIDO: Profesor Asociado de Medicina Interna y Gastroenterología. Universidad Nacional.

Solicitud de Separatas al Dr. Villamil

otras pruebas.

**La anemia perniciosa** (prototipo de la deficiencia de vitamina B12) es un disturbio específico debido a la ausencia de las células parietales de la mucosa gástrica que son las encargadas de producir el factor intrínseco, indispensable para la absorción de la vitamina. Otros disturbios inespecíficos gastrointestinales siembatgo, pueden producir los mismos efectos, tal es el caso de la disminución o ausencia iatrogénica de células parietales (gastrectomía), de la alteración de la mucosa ileal, sitio de absorción de la vitamina B12 (esprue tropical, enteropatía por gluten, resección del íleon terminal), de la presencia de flora o parásitos que compiten con el huésped en la utilización de la vitamina (síndrome de asa ciega, diverticulosis, infestación por *diphilobotrium latum*), o la enfermedad pancreática crónica, en cuyo caso la fisiopatología de la mala absorción de la vitamina B12 no es bien conocida.

La anemia perniciosa es una enfermedad de individuos adultos pero puede encontrarse en jóvenes en cuyo caso aparece en la segunda década de la vida asociada frecuentemente a disturbios endocrinos (hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Addison) (3-8). Es más frecuente en niñas en quienes la moniliasis y la presencia de anticuerpos contra diversos órganos y contra factor intrínseco son fácilmente demostrables. Se observa también gastritis atrofica y aclorhidria.

La prueba de Schilling tiene resultados similares a los encontrados en la anemia perniciosa del adulto, es decir que la mala absorción de la vitamina se corrige adicionando factor intrínseco artificialmente en una segunda prueba.

Se ha descubierto también en niños recién nacidos **la deficiencia congénita de factor intrínseco** asociada con anemia megaloblástica, con mucosa gástrica normal y presencia de HCl y pepsina en el jugo gástrico. No se han detectado en estos casos anticuerpos **contra** el estómago (3).

En 1960 Imerslund y Gräsbeck describieron **mala absorción selectiva de vitamina B12** de tipo familiar con caracter autosómico recesivo asociada a proteinuria en niños de 7-27 meses de edad. Presentaban estos pacientes síntomas clásicos de la deficiencia de vitamina B12, con estómago

normal y presencia de HCl y factor intrínseco en el jugo gástrico. Sinembargo no absorbían la vitamina B12 aún adicionándoles factor intrínseco, o antibióticos, o esteroides, o "jugo intestinal". Las pruebas diversas de absorción intestinal fueron todas normales y no se detectaron anticuerpos anti mucosa gástrica ni se evidenció patología renal que explicara la proteinuria (9, 10).

En 1971 Hakami y colaboradores describieron **deficiencia de transcobalamina II** en dos hermanos recién nacidos. En ellos había severa anemia megaloblástica con niveles séricos normales de vitamina B12 y mala absorción de ella que no se corregía al adicional factor intrínseco. La secreción gástrica de HCl, la determinación de factor intrínseco y los niveles de transcobalamina I eran normales. Se necesitaron sinembargo altas dosis de vitamina B12 (2000 ug. parenterales semanales) para mantener a los pacientes en remisión (11).

En 1972 Mackenzie y colaboradores describieron 3 hermanos jóvenes **con anemia megaloblástica y proteinuria**, que tenían secreción normal de HCl y de factor intrínseco en el jugo gástrico y que presentaban pruebas de absorción y morfología gástrica e ileal normales (esta última estudiada con microscopio de luz y microscopio electrónico). Las pruebas de Schilling mostraron mala absorción de B12 aún adicionado factor intrínseco. Los niveles de transcobalamina II fueron normales y la anemia apareció en todos en 2a. década. Se controlaron con inyecciones mensuales de vitamina B12 y los homogenizados in vitro de mucosa ileal captaron normalmente la vitamina, sugiriendo que el defecto de absorción se presentaba después de que el complejo B12- factor intrínseco se había fijado en las células de la mucosa, antes de ser captado por la transcobalamina II (12).

Katz y colaboradores en 1972 detectaron **factor intrínseco biológicamente inerte** en un niño de 13 años, quién era hijo de primos hermanos y carecía de historia de anemia y que desarrolló una típica anemia megaloblástica con mala absorción de vitamina B12 aún adicionando factor intrínseco. Sinembargo existía factor intrínseco en su jugo gástrico, que suministrado a un gastrectomizado, no mejoró la mala absorción de vitamina B12 en él. La acidez gástrica y las prue-

bas de absorción fueron normales. (13).

La mala absorción de vitamina B12 es una entidad relativamente rara entre nosotros (14) y es fácil de sospecharla ante la presencia de anemia megaloblástica, sin embargo se puede confundir con otras entidades (anemia hemolítica, leucemia, anemia aplásica, hepatitis, linfoma . . .) por la presencia de varios de los síntomas comunes a ella (anemia severa, ictericia, fenómenos hemorrágicos, mal estado general, severa anorexia. . .). No tenemos conocimiento de la publicación de mala absorción selectiva de vitamina B12 en colombianos jóvenes, razón por la cual presentaremos seis pacientes estudiados en el lapso comprendido entre 1971 y 1975 que presentaron un cuadro de mala absorción de vitamina B12 muy similar al descrito por Imerslund, Gräsbeck y Mackenzie.

#### RESUMEN DE LOS CASOS

##### Caso No. 1 (R.B.)

Niña de 12 años procedente de Sogamoso, la segunda de un matrimonio con 6 hijos y hermana de otro niño anémico con cuadro similar, que presentó anemia severa progresiva de varios meses de evolución asociada a anorexia, epistaxis, discreta ictericia, glositis, obvios signos carenciales, escoliosis dorsal, genuvalgum y pie plano bilateral. Pesó 24 Kg y midió 123 cm. Había hiperreflexia osteotendinosa, se detectó sensibilidad vibratoria disminuida y el reflejo de Babinski fue positivo. Se encontró Hgb de 5 g/100, Hct 13%, glóbulos blancos 4.400 por mm<sup>3</sup>, plaquetas 70.000 por mm<sup>3</sup>, y se demostró macroovalocitosis y anisocitosis en sangre periférica y franca megaloblastosis en la médula ósea. La proteinemia total fue 5.6 g/100, la albuminemia 3.3 g/100, la carotinemía 47 ug/100, la colesterolesmia 160 mg/100, la glicemia 83 mg/100, el nitrógeno ureico en sangre 20 mg/100, la bilirrubinemia total 2.0 mg/100, la bilirrubinemia indirecta 1.2 mg/100, la transaminasa oxalacética 40 U y la transaminasa pirúvica 55 U. El examen coprológico fué negativo tanto para parásitos como para sangre oculta y en la orina se detectó proteinuria de 528 mg/24 h sin infección y con urografía normal.

##### Caso No. 2 (J.B.)

Niño de 8 años de edad, hermano del caso anterior y el 4o. de seis que desde un año antes de ingresar al servicio presentó anemia progresiva asociada a anorexia, lengua lisa y signos evidentes de desnutrición. La Hgb fué de 8 g/100, el Hct 25%, los glóbulos blancos 7.500 por mm<sup>3</sup>, las plaquetas 100.000 por mm<sup>3</sup>, con anisocitosis, poiquilocitosis, macroovalocitosis y polisegmentación de los polinucleares en sangre periférica y evidente megaloblastosis en la médula ósea. En el examen de orina había proteinuria de 417 mg/24 h sin infección y con urografía normal, el coprológico fue negativo para parásitos y sangre, la proteinemia total era 5.8 g/100, la albuminemia 3.6 g/100, la carotinemía 83 ug/100, la colesterolesmia 152 mg/100, el nitrógeno ureico en sangre 13 mg/100, la glicemia 85 mg/100, la bilirrubinemia total 0.6 mg/100, la bilirrubinemia directa 0.4 mg/100, la transaminasa oxalacética 60 U y la transaminasa pirúvica 40 U.

##### Caso No. 3 (N.L.)

Niño de 13 años de edad, natural de Acacias y procedente de Bosa quien fué referido a este servicio por haberle sido detectada anemia megaloblástica. El 3o. de 5 hermanos de los cuales otro presenta un cuadro similar, que desde hace varios años viene presentando anemia por lo cual ha sido hospitalizado en dos ocasiones y ha recibido diversos hematínicos y transfusiones. Presentaba astenia, anorexia, severa palidez, ligera ictericia y lengua lisa. Pesó 32 Kg. y midió 141 cm. La Hgb inicial era 6.8 g/100, el Hct 20%, los glóbulos blancos 6.600 por mm<sup>3</sup>, con anisocitosis, poiquilocitosis, macroovalocitosis y polisegmentación de los polinucleares en la sangre periférica. En el examen coprológico había 500 huevos de tricocéfalos

por g. de materia fecal. En la orina se detectó proteinuria de 946 mg/24h sin infección y urografía normal. La proteinemia total era de 6.9 g/100, la albuminemia 3.9 g/100, la colesterolesmia 136 mg/100, la carotinemía 60 ug/100, el nitrógeno ureico en sangre 8 mg/100, la glicemia 78 mg/100, la bilirrubinemia total 1.25 mg/100, la bilirrubinemia directa 0.75 mg/100, la transaminasa oxalacética 60 U y la transaminasa pirúvica 42 U.

##### Caso No. 4 (G.L.)

Niño de 9 años, hermano del anterior y el 4o. de cinco, traído al servicio por información de su hermano enfermo, que venía presentando signos y síntomas de severa anemia desde hace varios meses. Se encontró notoriamente pálido, abúlico, anorético, icterico y con epistaxis. Pesaba 26 Kg., media 127 cm. de estatura y presentaba glositis. El examen del sistema nervioso fué normal. La Hgb fué 4.0 g/100, el Hct 12%, los glóbulos blancos 6.300 por mm<sup>3</sup>, con anisocitosis, macrocitosis y polisegmentación de los polinucleares en sangre periférica y médula ósea francamente megaloblástica. En el examen de orina había proteinuria de 715 mg/24h sin infección y urografía normal. El coprológico mostró leve infestación por necator, la proteinemia total fue 7.0 g/100, la albuminemia 4.0 g/100, la colesterolesmia 118 mg/100, la carotinemía 44 ug/100, el nitrógeno ureico en sangre 7 mg/100, la glicemia 86 mg/100, la bilirrubina total 1,15 mg/100, la bilirrubinemia directa 0.5 mg/100, la transaminasa oxalacética 80 U y la transaminasa pirúvica 40 U.

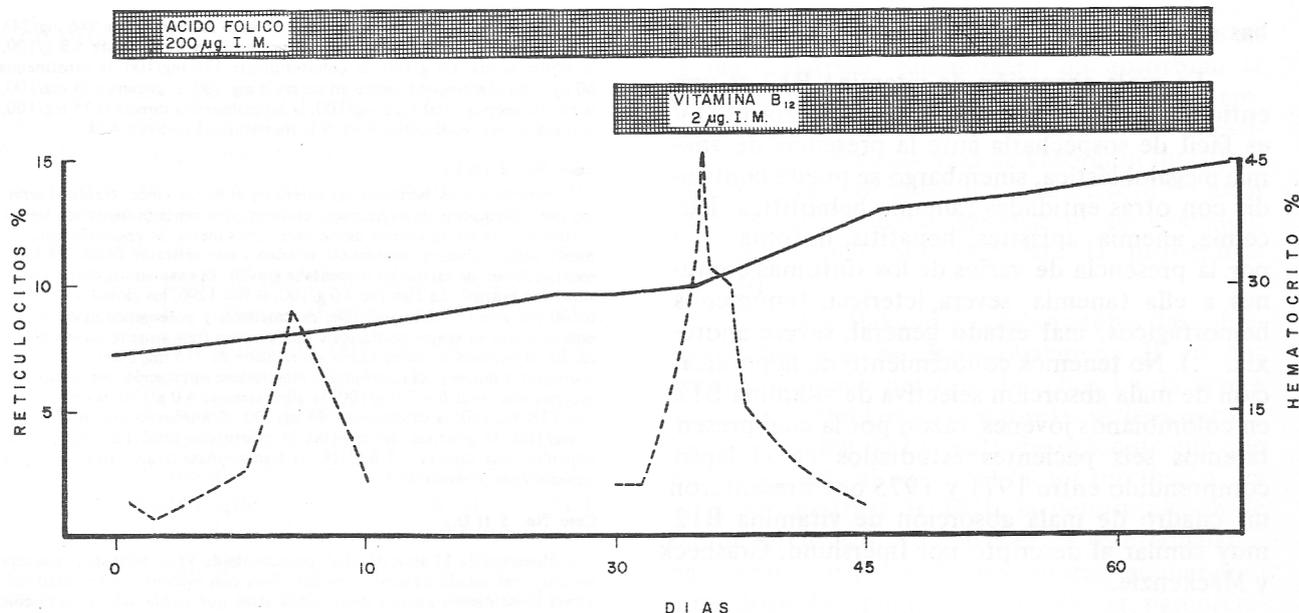
##### Caso No. 5 (I.D.)

Huérfana de 12 años de edad, procedente de Vélez referida por severa anemia, mal estado general y médula ósea con evidente megaloblastosis. Venía presentando anemia desde años atrás que había sido tratada con hematínicos y transfusiones. Su estado general era malo. Pesó 25.4 Kg y midió 125 cm. de estatura. Estaba muy pálida, obnubilada y presentaba ligera ictericia y glositis. La Hgb era 6 g/100, el Hct 20%, los glóbulos blancos 5.200 por mm<sup>3</sup> y había anisocitosis y macrocitosis en sangre periférica. El examen coprológico fué negativo. En la orina había infección que se trató con gentamicina persistiendo la proteinuria de 418 mg/24h después de erradicada dicha infección y su urografía fue normal. La proteinemia total fue 6.5 g/100, la albuminemia 4.4 g/100, la carotinemía 22 ug/100, la colesterolesmia 134 mg/100, el nitrógeno ureico en sangre 11 mg/100, la glicemia 92 mg/100, la bilirrubina total 2.0 mg/100, la bilirrubinemia indirecta 1.2 mg/100, la transaminasa oxalacética 65 U y la transaminasa pirúvica 35 U.

##### Caso No. 6 (L.D.)

Joven de 18 años, estudiante de bachillerato que venía presentando anemia desde varios años atrás que mejoró transitoriamente con la administración de hematínicos y transfusiones. Se agravó dos meses antes del ingreso cuando presentó gran palidez, anorexia, adinamia, glositis y ligera ictericia. Pesaba 55.5 Kg y media 166 cm. Había escotoma en ojo izquierdo por hemorragia retiniana y presentaba moderada esplenomegalia. El examen del sistema nervioso fue normal. La Hgb era 6.4 g/100, el Hct 20%, los glóbulos blancos 4.300 por mm<sup>3</sup>, con anisocitosis, poiquilocitosis y macrocitosis en sangre periférica y evidentes cambios megaloblásticos en la médula ósea. El examen coprológico fue normal. El examen de orina mostró proteinuria de 954 mg/24h sin infección y con urografía normal. La proteinemia total fue 5.4 g/100, la albuminemia 3.4g/100, el nitrógeno ureico en sangre 12 mg/100, la glicemia 80 mg/100, la carotinemía 25 ug/100, la bilirrubinemia total 1.20 mg/100, la bilirrubinemia indirecta 0.55 mg/100, la transaminasa oxalacética 45 U y la transaminasa pirúvica. 20 U.

Los pacientes fueron estudiados con los siguientes procedimientos: 1. Determinación de hierro sérico, capacidad total de captación de hierro y saturación de la transferrina. 2. Gastroacidograma siguiendo el método descrito por Kay (15) pero con estímulo máximo con beta-zole (histalog). 3. Radiografía de tórax, esófago, estómago, duodeno y tránsito intestinal. 4; Endoscopia y biopsia de mucosa gástrica. 5; Prueba de absorción de la d-xilosa, empleando la técnica de Santini con 5 g. (16). 6. Balance de absorción



**GRAFICA No. 1** MUESTRA LA DOBLE RESPUESTA RETICULOCITARIA A LA ADMINISTRACION DE "DOSIS FISIOLÓGICAS" DE ACIDO FÓLICO Y VITAMINA B<sub>12</sub> EN EL PACIENTE No. 5

de grasas, determinando la excreción de grasa fecal diaria con el método de Van de Kamer (17). 7. Biopsia de la mucosa intestinal, empleando la cápsula de Crosby Kugler (10) y valorando la morfología intestinal según el criterio de Schenk y Klipstein (19). 8. Prueba terapéutica con "dosis fisiológicas" de ácido fólico primero (200 ug intramusculares diariamente durante 10 días) y de vitamina B<sub>12</sub> después (2 ug intramusculares durante 10 días) evaluando la respuesta reticulocitaria diaria siguiendo la técnica originalmente descrita por Marshall y Jandl (20), y modificada por Hansen y Weinfeld (21), con el objeto de indagar la deficiencia causante de la megaloblastosis. 9. Prueba de absorción de la vitamina B<sub>12</sub> empleando 1 ug. de vitamina marcada con cobalto 57 administrada por vía oral y midiendo su excreción urinaria en 24 horas (técnica de Schilling) (2). Al no existir absorción con la prueba anterior, se repitió adicionando esta vez factor intrínseco de cerdo en una cápsula separada (Schilling No. 2). 10. Evaluación semanal de la respuesta hematológica y clínica.

Una vez demostrada la deficiencia de vitami-

na B<sub>12</sub> se aplicaron 100 ug. diarios por vía intramuscular hasta lograr niveles normales de hemoglobina y por un tiempo no inferior a 5 semanas. Cuando se hizo aparente una concomitante deficiencia de hierro, se administró sulfato ferroso oral. Los pacientes fueron dados de alta cuando estaban completamente recuperados y fueron seguidos ambulatoriamente, con admisiones posteriores para verificar primordialmente la prueba de Schilling y evaluar la proteinuria.

## RESULTADOS

La sideremia inicial estuvo normal o alta en los seis pacientes. Los niveles de hemoglobina al ingresar oscilaron entre 4.0 g y 8.4 g, el hierro en la médula ósea estuvo presente o aumentado en 4 y ausente en 2. Al practicar la prueba terapéutica con "dosis fisiológicas" de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub> se obtuvo respuesta a la vitamina B<sub>12</sub> en los seis sujetos y una respuesta parcial inicial al ácido fólico en dos pacientes. Hubo proteinuria significativa en los seis individuos y el estudio radiológico del árbol urinario fue normal en todos. (Ver Tabla 1).

Tabla 1 — Indica los principales datos hematológicos y urinarios de los seis jóvenes estudiados.

Identificación	Edad (años) Sexo	Hemoglobina g/100	Glóbulos Biancos por mm. <sup>3</sup>	Sideremia ug/100	Hierro en Médula Osea	Respuesta Reticulocitaria %		Proteinuria mg/24h.	Rx Arbol Urinario
						Al Acido Fólico	A la Vitamina B12		
1	12 F	5.0	4.400	233	Ausente	2	38	528	Normal
2	8 M	8.4	7.500	167	Muy Aumentado	16	5	320	Normal
3	13 M	4.0	6.200	193	Presente	2	35	946	Normal
4	9 M	4.0	6.300	101	Ausente	3	38	715	Normal
5	12 F	6.6	5.400	125	Presente	9	16	800	Normal
6	18 M	6.4	4.300	120	Aumentado	2	16	955	Normal

El estímulo máximo con betazole mostró en todos secreción gástrica de HCl con cifras que oscilaron entre 1.0 y 7.0 mEq y el estudio morfológico de la mucosa gástrica indicó gastritis moderada en dos y mucosa normal en los otros cuatro. La prueba de absorción de la d-xilosa fue discretamente baja en los pacientes Nos. 1 y 2 (0.9 g/5h), y normal en los otros cuatro. La excreción de grasa fecal en 24 horas fue normal en todos. La radiografía de el intestino delgado fue también normal en todos los jóvenes estudiados. El estudio de la biopsia de mucosa yeyunal fue normal en cuatro y mostró cambios inespecíficos (grado 1 + de la clasificación de Schenk y Klipstein) en los otros dos. La prueba de Schilling indicó mala absorción de la vitamina B12, aún adicionando factor intrínseco, en todos los seis jóvenes estudiados. (Ver Tabla 2).

Una vez iniciado el tratamiento con vitamina B12 se obtuvo rápida recuperación hematológica y clínica con desaparición de la ictericia y de los disturbios hemorrágicos encontrados inicialmente en algunos de ellos, (epistaxis, hemorragia retiniana. . .) La sideremia bajó a cifras normales en los que estaba alta inicialmente y en dos niños se hizo aparente una deficiencia de hierro que requirió feroterapia adicional. La proteinuria persistió durante la hospitalización en todos.

#### Evolución Ambulatoria

El caso No. 1 viene siendo controlado periódicamente con administración de 100 ug de hidroxycobalamina cada 6 semanas y su hemoglobina ha permanecido en niveles normales. La cifra de la d-xilosa aumentó a 1.4 g/5h y la producción de HCl en jugo gástrico subió a 20 mEq, 10 meses después de este tratamiento. Una prueba de Schilling con factor intrínseco practicada después de dos años de observación, mostró persistencia de la mala absorción de vitamina B12 y la proteinuria ha permanecido inmodificable.

El caso No. 2 (hermano del anterior) también viene siendo controlado en forma satisfactoria desde el punto de vista hematológico con la misma dosis de hidroxycobalamina. La producción de HCl gástrico aumentó a 3 mEq, 10 meses después de salido del hospital. Tanto la prueba de Schilling como, la proteinuria han permanecido inmodificables después de dos años de tratamiento.

El caso No. 3 también ha sido controlado en forma satisfactoria con la administración similar de hidroxycobalamina. Después de 20 meses de observación han persistido la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12.

Caso No. 4 (hermano del anterior) también ha experimentado una evolución similar, es decir

Tabla 2 — Muestra los resultados del estudio Gastrointestinal en los seis pacientes.

Identificación	HCl Gástrico Post-Betazole mEq.	Biopsia Gástrica	Carotinemía ug/100	D-xilosa. g/5h. en orina	Grasa Fecal g/24h	Rx Intestino Delgado	Morfología Yeyunal	Prueba de Schilling % Orina 24 horas.	
								Sin Factor Intrínseco	Con Factor Intrínseco
1	1.8	Normal	47	0.9	1.0	Normal	Normal	0	0
2	2.5	Normal	83	0.9	2.5	Normal	Normal	0	0
3	1.0	Gastritis Moderada	60	1.3	3.0	Normal	Cambios Inespecíficos	1	2
4	1.8	Normal	44	1.6	2.0	Normal	Cambios Inespecíficos	0	0
5	1.4	Gastritis Moderada	22	2.0	6.0	Normal	Normal	1	1
6	7.0	Normal	25	1.5	3.3	Normal	Normal	—	1

con estabilización hematológica con la administración parenteral de vitamina B12 cada 6 semanas y también han persistido en el después de 20 meses de observación la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12.

Caso No. 5 (que fué el primer caso estudiado) estuvo controlado satisfactoriamente durante 2 años, persistiendo sin embargo la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12. Se perdió a nuestro control y después de otros tres años regresó anémica, abúlica, anoréctica y con un cuadro clínico similar al de su primera hospitalización. El estudio hematológico nuevamente demostró anemia megaloblástica (ver Figura 1) con 4.6 g de Hgb y 14% de Hct. Las pruebas de absorción intestinales nuevamente fueron normales y la administración de vitamina B12 produjo respuesta clínica y hematológica, persistiendo aún la proteinuria. Una nueva prueba de Schilling con factor intrínseco indicó persistencia de la mala absorción de esta vitamina (se administraron esta vez la vitamina B12 y el factor intrínseco combinados previamente en una solución.

El caso No. 6 ha permanecido en remisión con la administración parenteral de hydroxicobalamina mencionada en los otros casos, persistiendo la proteinuria y la mala absorción de vitamina B12 después de un año de terapia ambulatoria.

## 8-GI GOB

La deficiencia de factores de maduración (vitamina B12 y ácido fólico) y por ende la anemia megaloblástica, es una entidad relativamente rara en nuestro medio, como relievamos en publicación anterior (14). Es aún más rara en jóvenes y en niños y su presencia en la práctica indica mala absorción. Su tratamiento, después de un diagnóstico adecuado es muy agradecido y dramático.

Siendo estos jóvenes procedentes de un área en donde el esprue tropical es endémico, cabría pensar que padeciesen de esprue tropical juvenil. Descartamos sin embargo esa posibilidad por varias razones: el esprue juvenil es una entidad muy rara, ninguno de ellos presentó esteatorrea y todos tuvieron morfología yeyunal normal o con cambios muy discretos e inespecíficos, todos mostraron radiografía de intestino normal sin el patrón usualmente visto en el esprue tropical, cuatro de ellos tenían la prueba de la d-xilosa normal y los dos que la presentaban discretamente alterada la mejoraron rápidamente con el tratamiento, todos se mejoraron sin el uso de tetraciclina, antibiótico esencial en el tratamiento del esprue y por último la prueba de Schilling no mejoró en los controles ambulatorios, como usualmente se observa en el esprue tropical en remisión (22).

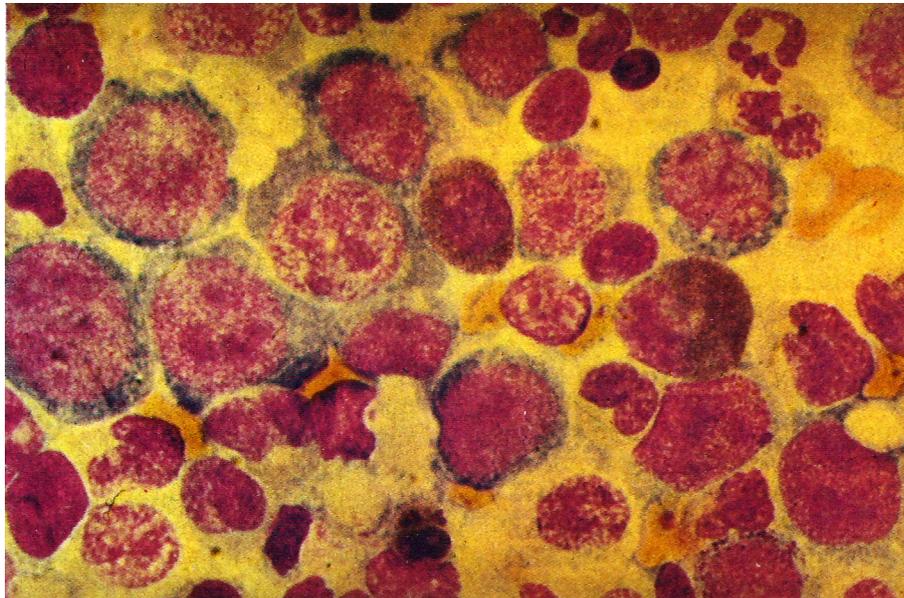


Figura 1 Muestra los cambios megaloblásticos severos de la médula ósea en la segunda admisión de la paciente número cinco.

La anemia perniciosa en su variedad juvenil también se puede descartar en estos jóvenes por las siguientes razones: todos tenían HCl en el jugo gástrico, en todos hubo falla en la absorción de la vitamina B12 aún en presencia del factor intrínseco administrado en la segunda prueba de Schilling y por otra parte, no dispondríamos de explicación para la persistente proteinuria hallada en todos. Vale la pena comentar sin embargo que la prueba de Schilling No. 2 fue practicada administrando la vitamina B12 y el factor intrínseco en cápsulas separadas, lo cual puede arrojar en algunos casos errores en la interpretación, al no combinarse adecuadamente el factor intrínseco encapsulado con la vitamina B12 también encapsulada (23). Por otra parte han descrito también pruebas de Schilling con resultados indicativos de mala absorción en casos floridos de anemia perniciosa, como consecuencia de la alteración morfológica de la mucosa ileal, secundaria a la deficiencia crónica de vitamina B12 (24, 25). Nuestros pacientes sin embargo han mostrado insistentemente un Schilling No. 2 (con factor intrínseco) alterado después de un período largo de remisión de los síntomas y de recibir terapia adecuada con vitamina B12. El último Schilling 2 practicado recientemente en la paciente No. 5, se hizo mezclando previamente

el factor intrínseco con la vitamina B12 radioactiva y arrojó resultados similares a los anteriores.

Tampoco encuadra en estos jóvenes la deficiencia congénita de factor intrínseco, o la presencia de factor intrínseco biológicamente inerte como causantes del cuadro clínico pues la prueba de Schilling no fue indicativa de ello y estas entidades se manifiestan desde el nacimiento, cosa que no sucedió en estos casos.

Es cierto que en nuestros pacientes no ejecutamos algunas otras pruebas por carencia de los medios adecuados (niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico, cuantificación del factor intrínseco, mediación de niveles de transcobalaminas I y II, determinación de anticuerpos anti-mucosa gástrica y antifactor intrínseco, morfología de mucosa ileal y valoración de los receptores de vitamina B12 allí presentes) pero a pesar de ello podemos suponer que no se trataba tampoco de casos de deficiencia de transcobalamina II, como los publicados por Hakami (11) pues eran jóvenes y no lactantes por una parte y se mantuvieron en remisión con dosis espaciadas de vitamina B12 por otra parte, en contraposición con los casos de deficiencia de transcobalamina II en quienes se hace aparente la deficiencia de vitamina B12 a los pocos días de nacidos y se requie-

re el empleo de altas dosis de la vitamina (2000 ug semanales) para mantener los pacientes en remisión.

Por tratarse de 6 jóvenes entre quienes había 2 parejas de hermanos, que presentaban anemia megaloblástica, que respondieron a la administración de vitamina B12, que mostraron mala absorción de la vitamina sin que se corrigiera con la adición de factor intrínseco, que no tenían pruebas alteradas de absorción intestinal y que presentaron todos proteinuria, creemos que se trate de un cuadro similar al descrito por Imerslund y Gräsbeck (9-10) en niños lactantes y posteriormente por Makenzie (12) en jóvenes de edad similar a los nuestros. Es pues un proceso de mala absorción selectiva de vitamina B12 a nivel del íleon terminal debido a un bloqueo en el paso de la vitamina entre la mucosa y la circulación porta. Makenzie demostró en sus casos que la morfología ileal era normal al estudiarla con microscopio de luz y con microscopio electrónico, observando a su vez que el homogenizado de mucosa ileal in vitro era capaz de captar la vitamina lo cual descarta la alteración en los receptores ileales. La proteinuria sugiere alguna anomalía simultánea a nivel de membrana celular tanto en el intestino como en el riñón. Con los casos nuestros, el número de pacientes informados de este padecimiento en la literatura llega a 30, según datos bibliográficos tomados del texto de Chanarin (26-30) y de otros (11).

El hecho de que dos de ellos hayan respondido parcialmente a la administración de ácido fólico puede explicarse de diversa manera: la anorexia prolongada ha podido ocasionar deficiente ingesta de ácido fólico y la larga deficiencia de vitamina B12 ha podido ocasionar alteración ultra-estructural en la mucosa yeyunal con la consiguiente disminución en la absorción de folatos. Esta última explicación sería también verdadera para la discreta mala absorción de d-xilosa observada inicialmente en dos de los jóvenes estudiados.

Destacamos la utilidad de la prueba terapéutica con "dosis fisiológicas de ácido fólico y vitamina B12" en un país pobre y carente de recursos como el nuestro. Esta prueba ideada en 1960 por Marshall y Jandl (20) se basa en que la administración sucesiva en pequeñas dosis de"

vitamina B12 y ácido fólico produce una respuesta reticulocitaria específica que distingue las dos deficiencias. Es bien sabido que en la anemia perniciosa (deficiencia típica de vitamina B12) se puede obtener una respuesta hematológica parcial con la administración de ácido fólico en dosis altas. Así mismo una deficiencia de ácido fólico se podría corregir parcialmente al administrar vitamina B12 en dosis altas. Por esta razón suministrando una cantidad de cada vitamina en dosis cercanas al requerimiento diario (1 ug para la vitamina B12 y 50 ug para el ácido fólico) se obtiene una respuesta reticulocitaria específica si las vitaminas se administran sucesivamente durante 10 días. La gráfica No. 1 demuestra la doble deficiencia detectada en la paciente No. 5: ella produjo una respuesta reticulocitaria de 9% con la administración de 200 ug de ácido fólico pero el nivel de hemoglobina se estacionó en 8 g/100 con persistencia de la megaloblastosis; al suministrar posteriormente vitamina B12 en dosis de 2 ug diarios se obtuvo una respuesta reticulocitaria adicional de 16% con desaparición de la megaloblastosis y nueva subida en la cifra de hemoglobina. Con esta prueba pues se pueden distinguir las dos deficiencias, siempre y cuando que se haga pronto y se suministre inicialmente el ácido fólico, pues de otra manera se requeriría el administrar durante la prueba, una dieta carente de ácido fólico y ello técnicamente es muy difícil de obtener. Obviamente la práctica de la prueba de Schilling se debe posponer para el final de la prueba terapéutica debido a que la primera implica la administración de una dosis alta (1.000 ug) de vitamina B12. El único inconveniente real que tiene la prueba terapéutica en nuestro medio es la difícil consecución de dosis bajas parenterales de B12 y ácido fólico pues los preparados comerciales de estas vitaminas vienen exageradamente concentrados.

En todos los seis pacientes se habían planteado inicialmente diagnósticos graves tales como anemia hemolítica congénita, leucemia aguda, anemia aplásica y linfoma. Todos han respondido satisfactoriamente al tratamiento.

## FGIAGB

Se describen seis jóvenes de ambos sexos con edades que oscilaron entre 8 y 18 años

y entre quienes había dos parejas de hermanos. Todos presentaban anemia severa, ictericia, proteinuria, mal estado general y gran astenia y anorexia, con fenómenos hemorrágicos en 3 de ellos. En todos había historia antigua de anemia tratada empíricamente con remisiones parciales. Se demostró la presencia de anemia megaloblástica secundaria a mala absorción de vitamina B12 a nivel del íleon terminal. Se descartó en ellos la anemia perniciosa y el síndrome de mala absorción intestinal. Respondieron todos a la administración parental de vitamina B12 y se han mantenido en remisión con inyecciones de la vitamina cada 6 semanas. El cuadro se interpreta como similar al descrito previamente por Imerslund, Gräsbeck y Mackenzie.

### GA5FM

A description in made of 6 young individuals from both sexes with ages between 8 and 18 and among whom there were 2 pairs of siblings. All of them presented severe anemia, jaundice, proteinuria, bad general state, important asthenia and anorexia with hemorrhagic phenomena in three of them. In all cases there was an old history of anemia treated empirically with partial remission. The presence of megaloblastic anemia secondary to malabsorption of vitamin B12 at the level of the terminal ileum was shown. The pernicious anemia and the malabsorption intestinal syndrome were discarded. All of them responded to the paraneural administration of vitamin B12 and were maintained in remission with injections of the vitamin every 6 weeks. The clinical picture is interpreted as similar to the one described previously by Imerslund, Gräsbeck and Mackenzie.

### 5; F5897-A-9BHC

Estamos muy reconocidos con la colaboración prestada por los departamentos de Radiología y Patología del Hospital San Juan de Dios y la Sección de Isótopos del Instituto Nacional de Cancerología. Agradecemos la colaboración del Doctor César Mendoza y la señora Cilia de Molano, la señora Nohelia de Otero, la señorita Amparo Cantor y la señora María Eugenia de Morales de la Sección de Nutrición.

### 66@C; F5 5

- 1.- Castle W.B.: Present status of the etiology of pernicious anemia. *Ann. Intern. Med.* 34: 1053, 1951.
- 2.- Schilling R.F.: Intrinsic factor studies. II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamin B12. *J. Lab. Clin. Med.* 42: 860, 1953.
- 3.- Chanarin I.: *The megaloblastic anaemias.* Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1969.
- 4.- Morse W.I., Cochrane W.A. & Landrigan P.L.: Familial hypoparathyroidism with pernicious anemia, steatorrhea and adrenocortical insufficiency, a variant of mucoviscidosis. *New. Engl. J. Med.* 264: 1021, 1961.
- 5.- Ikkala E., Siurala M. & Viranko M.: Hypoparathyroidism and pernicious anemia. *Acta Med. Scand.* 176: 73, 1964.
- 6.- Quinto M.G., Leikin S.L. & Hung W.: Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial Addison's disease and moniliasis. *J. Pediat.* 64: 241, 1964.
- 7.- Peterson J.C. & Dunn S.C.: Pernicious anemia in childhood. *Am. J. Dis. Child.* 71: 252, 1946.
- 8.- Reisner E.H. Jr., Wolff J.A., Mckay R.J. Jr., & Doyle E.F.: Juvenile pernicious anemia. *Pediatrics.* Springfield 8: 88, 1951.
- 9.- Imerslund O.: Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr. Scand.* 49: Suppl 119: 1-115, 1960.
- 10.- Gräsbeck R., Gordin F., Kantero I. & Kuhlback B.: Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. *Acta Med. Scand.* 167: 289, 1960.
- 11.- Hakami N., Neiman P.E., Canellos G.P. & Lazerson J.: Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *New. Engl. J. Med.* 285: 1163, 1971.
- 12.- Mackenzie I.L., Donaldson R.M., Trier J.S. & Mathan V.I.: Ileal mucosa in familial selective vitamin B12 malabsorption. *New. Engl. J. Med.* 286: 1021, 1972.
- 13.- Katz M., Sook K.L. & Cooper B.A.: Vitamin B12 malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor. *New. Engl. J. Med.* 287: 425, 1972.
- 14.- Villamil A., Mendoza C, Campos J., Díaz H.: Anemias megaloblásticas en una década. *Tribuna Médica, Colombia.* L: All, 1974.
- 15.- Kay A.W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl: an augmented histamine test. *Brit. Med. J.* 2: 77, 1953.
- 16.- Santini R. Jr., Sheehy T.W.: The xylose tolerance test using a five gram dose. *Gastroenterology* 40: 772, 1961.
- 17.- Van de Kamer J.H., Ten Bokkel Huinink H., Weyers H.A.: Rapid method for the determination of fat in faeces. *J. Biol. Chem.* 177: 347, 1947.
- 18.- Crosby W.H., Kugler H.W.: Intraluminal biopsy of the small intestine; The intestinal biopsy capsule. *Am. J. Dig. Dis.* 2: 236, 1957.
- 19.- Schenk E.A., Klipstein F.A.: A protocol for the evaluation of small bowel biopsies. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25: 1108, 1972.
- 20.- Marshall R.A. & Jandl J.H.: Responses to physiological doses of folic acid in the megaloblastic anemias. *Arch Intern. Med.* 105: 352, 1960.
- 21.- Hansen H.A. & Weinfeld A.: Metabolic effects and diagnostic value of small doses of folic acid and B12 in megaloblastic anemias. *Acta Med. Scand.* 172: 427, 1962.
- 22.- Villamil A., Campos J.: "Nutrición y Esprue". Trabajo en prensa.
- 23.- Me Donald J.W.D., Barr R.M., Barton W.B.: Spurious Schilling test results obtained with intrinsic factor enclosed in capsules. *Ann. Intern. Med.* 83: 827, 1975.
- 24.- Haurani F.I., Sherwood W., Goldstein F.: Intestinal malabsorption of vitamin B12 in pernicious anemia. *Metabolism* 13: 1342, 1964.
- 25.- Lindenbaum J., Pezzimenti J.F., Shea N.: Small intestinal function in vitamin B12 deficiency. *Ann. Intern. Med.* 80: 326, 1974.
- 26.- Lamy M., Besancon E., Loverdo A. & Afifi F.: La malabsorption spécifique de la vitamine B12 avec protéinurie: l'anémie mégalo-blastique d'Imerslund—Najman—Gräsbeck. *Etude de quatre cas Archs fr. Pédiat.* 18: 1109, 1961.
- 27.- Colle E., Greenberg L. & Krivit W.: Studies of a patient with selective deficiency in absorption of vitamin B12. *Blood.* 18: 48, 1961.
- 28.- Sievers C.J.: Megaloblastaer anaemi hos et 3-ars barn. Et tilfaelde med proteinuri og fri syre i ventriklen. *Ugeskr. Laeg.* 125: 1744, 1963.
- 29.- Spurling C.L., Sacks M.S. & Jiji R.M.: Juvenile pernicious anemia. *New. Engl. J. Med.* 271: 995, 1964.
- 30.- Mohamed S.D., Mckay E. & Galloway W.H.: Juvenile familial megaloblastic anaemia due to selective malabsorption of vitamin B12. *Q. J. Med. N.S.* 35: 433, 1966.