

Área: Ciencias de la Vida
Disciplina: Ciencias de la Salud,
Microbiología
Tipo de artículo: Reporte de Caso

Pancitopenia por deficiencia congénita de la transcobalamina II, mutación del gen TCN2

Ortiz-Cango Diana Gabriela ^{a,b} , García-Saltos Wendy Valeria ^{a,b} , Ramírez-Ruíz Robinson ^{a,b} 

Afiliación institucional

- a) Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.
- b) Hospital Pediátrico Dr. Roberto “Gilbert Elizalde”, Guayaquil, Ecuador.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores

Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección de dato, análisis de datos, redacción del borrador y redacción del artículo.

Correspondencia

Dra. Wendy Valeria, wvgarcia1986@gmail.com

Fecha de envío: 26/01/2021 Fecha de aprobación: 20/07/2021 Fecha de publicación: 05/10/2021

Fuente de financiamiento

Los autores no recibieron fondos específicos para este trabajo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Citación sugerida

García-Saltos H, et al. *Pancitopenia por deficiencia congénita de la transcobalamina II, mutación del gen TCN2*. *Rev Cien Ec*. 2021;3(4); Pág. 1-12. doi:

Resumen

La deficiencia de transcobalamina II (TC-II) es una enfermedad autosómica recesiva rara. Enfermedad que aparece en la primera infancia causada por mutaciones en el gen TCN2. La TC-II es una proteína de transporte de la vitamina B12 y facilita su captación celular por endocitosis mediada por receptores. La deficiencia de TC-II da como resultado una falta de entrada de vitamina B12 en las células, esto conduce al agotamiento de la cobalamina intracelular. Los pacientes con este trastorno presentan como características clínicas retraso del crecimiento, diarrea, pancitopenia, anomalías neurológicas e infecciones debidas a inmunodeficiencia. A continuación, se describe un caso de un paciente de 1 mes de edad con síntomas gastrointestinales, infecciones recurrentes, pancitopenias cíclicas, anemia severa, neutropenia, trombocitopenia, más recuento bajo de linfocitos B secundario a deficiencia de la transcobalamina por alteración del gen TCN2.

Palabras clave: Pancitopenia, Transcobalamina, Vitamina B12, Cobalamina.

*Pancitopenia due to congenital deficiency
of transcobalamin II, mutation of the
TCN2 gene*

Abstract

Transcobalamin II deficiency (TC-II) is a rare autosomal recessive disease. A disease that appears in early childhood caused by mutations in the TCN2 gene. TC-II is a transport protein for vitamin B12 and facilitates its cellular uptake by receptor-mediated endocytosis. TC-II deficiency results in a lack of vitamin B12 entry into cells, this leads to the depletion of intracellular cobalamin. Patients with this disorder show clinical features such as growth retardation, diarrhea, pancytopenia, neurological abnormalities, and infections due to immunodeficiency. The following is a case of a 1-month-old patient with gastrointestinal symptoms, recurrent infections, cyclical pancytopenia, severe anemia, neutropenia, thrombocytopenia, plus low-B-lymphocyte-count secondary to transcobalamin deficiency due to alteration of the TCN2 gene.

Keywords: Pancytopenia, Transcobalamin, Vitamin B12, Cobalamin.

*Pancitopenia por deficiência congênita da
trascobalamina II, mutação do gene TCN2*

Abstrato

A deficiência de transcobalamina II (TC-II) é uma doença autossômica recessiva rara. Uma doença que aparece na primeira infância causada por mutações no gene TCN2. TC-II é uma proteína de transporte para a vitamina B12 e facilita sua captação celular por endocitose mediada por receptor. A deficiência de TC-II resulta na falta de entrada de vitamina B12 nas células, o que leva à depleção de cobalamina intracelular. Os pacientes com esse distúrbio apresentam características clínicas como retardo de crescimento, diarreia, pancitopenia, anormalidades neurológicas e infecções decorrentes de imunodeficiência. O seguinte é um caso de um paciente de 1 mês de idade com sintomas gastrointestinais, infecções recorrentes, pancitopenia cíclica, anemia grave, neutropenia, trombocitopenia, além de baixa contagem de linfócitos B secundária à deficiência de transcobalamina devido à alteração do gene TCN2.

Palavras-chave: Pancitopenia, Transcobalamina, Vitamina B12, Cobalamina.

Introducción

Entre las etiologías de la pancitopenia durante la infancia se debe considerar la deficiencia adquirida de vitamina B12, en lactantes exclusivamente amamantados de madres estrictamente veganas, así como también, la deficiencia hereditaria de vitamina B12 relacionada con la deficiencia de TC-II¹, cuyo tratamiento resulta accesible y evitará complicaciones mayores.

La deficiencia de la transcobalamina II es un trastorno autosómico recesivo cuya prevalencia estimada es de 1 cada 1000 000 de nacidos vivos, hasta el momento se han publicado alrededor de 40 casos en el mundo. Está causada por mutaciones en el gen TCN2 (22q12.2), que codifica para la transcobalamina, un transportador de la cobalamina (vitamina B12), por tanto, el diagnóstico confirmatorio se realiza por cuantificación de la transcobalamina total en suero o plasma o por análisis genético de TCN2.⁴⁻⁵

La deficiencia de TC-II es un trastorno grave, que causa depleción de cobalamina intracelular, lo que conlleva a insuficiencia megaloblástica de la médula ósea, acumulación de homocisteína y ácido.¹ Este trastorno clínicamente se caracteriza por retraso del crecimiento, diarrea, vómitos, hallazgos neurológicos y manifestaciones hematológicas como pancitopenia, y anemia

megaloblástica, con niveles de vitamina B12 dentro de rangos limítrofes.¹⁻³

Entonces, a pesar de que este trastorno es de presentación rara; es de crucial tenerlo en consideración, especialmente en aquellos casos con manifestaciones hematológicas sea pancitopenia o anemia megaloblástica de curso clínico no habitual sin respuesta a tratamiento, considerando que en estos casos al hacer un diagnóstico oportuno el tratamiento resulta básicamente en la administración de hidroxocobalamina, disminuyendo así el riesgo de otro tipo de complicaciones⁴⁻⁵

Caso clínico

Paciente femenina lactante menor de 1 mes de edad, que nació por parto eutócico de 40 semanas de edad gestacional, Apgar 8-9 al 1 y 5 min respectivamente y peso adecuado de 2800 g, sin complicaciones al nacimiento. Sin antecedentes familiares de importancia, padres sanos, no consanguíneos.

Acudió a la emergencia de nuestro hospital por cuadro de 12 días de evolución caracterizado por deposiciones diarreicas, acompañadas de vómitos y fiebre cuantificada hasta 38 grados centígrados en los últimos 3 días. A su llegada destacaba importante palidez, frecuencia cardíaca entre 170 por minuto, frecuencia respiratoria 60 por minuto, pulsos periféricos débiles y llenado capilar 5 segundos, por lo que se

colocó soporte de oxígeno y requirió cargas de cristaloides hasta 40 ml/kg, con lo cual mejoraron sus constantes vitales.

Los paraclínicos del ingreso demostraron pancitopenia (Tabla n°1): leucopenia, anemia moderada normocítica normocrómica arregenerativa y trombocitopenia severa, valores corroborados por frotis de sangre periférica (Tabla n°2). Los reactantes de fase aguda se reportaron elevados (PCR 12.8) y las pruebas de función renal, hepática, bilirrubinas, haptoglobina y perfil de hierro normales, excepto la capacidad de fijación del hierro que se encontraba disminuida. Test de Coombs negativo, leve prolongación de tiempos de coagulación. Alteraciones electrolíticas como hiponatremia e hipocalcemia moderada.

Ante estos resultados se realizó la corrección de las alteraciones electrolíticas, se inició cobertura antibiótica con ampicilina y gentamicina, considerando la edad de la paciente y se solicitó serología para los agentes virales más probables y cultivos bacterianos.

A las 72 horas de su ingreso paciente nuevamente inestable, taquicárdica, taquipneica, con llenado capilar prolongado, control de biometría reporta disminución de hemoglobina y hematocrito (8 mg/dl y 21.9%) por lo que integrando diagnóstico de síndrome anémico requirió transfusión de glóbulos rojos por dos ocasiones.

Posteriormente la paciente presentó

prolongación de tiempos de coagulación con persistencia de trombocitopenia y sangrado activo, con evidencia de sangre macroscópica en heces por lo que recibió transfusión de plasma y plaquetas.

La paciente persistía febril con signos de respuesta inflamatoria sistémica, distensión abdominal, disminución de ruidos gastrointestinales, persistencia de diarrea y aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en cultivo de heces resistente a sulfas, pero sensible a cefalosporinas, betalactámicos y aminoglucósidos, por lo cual se cambió esquema antibiótico a cefepime, amikacina y metronidazol.

A los 10 días de iniciado el segundo esquema antibiótico la paciente nuevamente presentó descompensación hemodinámica, se evidencia trombocitopenia (16 000), con disminución de hemoglobina y hematocrito (7.3 mg/dl y 20.1%), neutropenia severa (140 absolutos) y reporte en frotis de linfocitos atípicos 7%, por lo cual se realizó estudio de médula ósea reportando normocelularidad con megacariocitos y megacarioblastos, normoblastos 11%, Mieloblastos 15%, Promielocitos 7%, Mielocitos 20% Metamielocitos 22%, Bandas 28%, Segmentados 48%, Eosinófilos 4%, linfocitos 45%, sin células inmaduras, buena maduración de serie eritroide y mieloide. Ante la persistencia de pancitopenia se realizó determinación de serología para toxoplasma, rubeola, citomegalovirus,

herpes I-II, parvovirus y Epstein Barr con resultados negativos.

Durante los días posteriores la paciente permaneció con evolución estacionaria, persistencia de pancitopenia intermitente con descompensación hemodinámica, signos de síndrome anémico, signos de hemorragia digestiva baja y requerimiento de varias transfusiones sanguíneas (glóbulos rojos, plaquetas, plasma). (Tabla N°1)

Además la paciente presentaba signos de respuesta inflamatoria sistémica, diarrea persistente, reactantes de fase aguda como PCR y PCT elevados, con asilamiento bacteriano *Escherichia Coli* productora de BLEE y *Klebsiella Pneumoniae* en heces, orina y sangre que requirió un tercer esquema antibiótico con piperacilina/tazobactam y amikacina, pero sin respuesta favorable; por lo que en este contexto se sospechó síndrome de inmunodeficiencias y se amplió estudios complementarios para evaluar inmunidad innata y adquirida reportando valores de complemento (C4 28, C3 95) e inmunoglobulinas (IgE 0.1, IgG 436, IgA 5, IgM 12) normales; sin embargo de acuerdo a rehistoria materna presenta datos de alarma que sugieren inmunodeficiencia primaria (candidiasis en la primera semana de vida, diarrea recurrente, pancitopenia, familiar fallecido en etapa de lactante); por lo que se solicitó citometría de flujo en los que se reporta disminución de Linfocitos B (19+/20+) y NK (16+/56+), sin disminución

Rev Cien Ec 2021;3(4)
doi: 10.23936/rce.

de LT (CD3+/CD4+/CD8+), cuyos resultados condicionan el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave. Los valores de inmunoglobulinas se encuentran en rangos normales a pesar de disminución de Linfocitos B, probablemente asociado a producción materna. Inmunología valoró a la paciente e inició profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol tres veces por semana. Además, como parte del abordaje de pancitopenia se realizó también panel de leucemias con inmunofenotipo, citogenética, biología molecular todos negativos.

Posteriormente, además de persistencia de descompensación hemodinámica, llamaba la atención hiporreflexia en extremidades inferiores. Ante esta evolución estacionaria en evaluación conjunta de hematología e inmunología ante sospecha de síndrome de falla medular secundario a inmunodeficiencia se administró una dosis de Inmunoglobulina humana a 1gr/kg/dosis. Por signos de respuesta inflamatoria sistémica y elevación de reactantes de fase aguda, se inició un cuarto esquema antibiótico con meropenem y gentamicina.

Al mes de su hospitalización finalmente se recibió resultado de secuenciación genética realizada en el extranjero (Washington), reportando mutación homocigota patogénica en TCN2 (variante c.497_498del (p.Leu166Profs*7), mutación asociada con deficiencia de TC-II, de herencia autosómica recesiva. Ante este resultado se indica

tratamiento de acuerdo a los pocos casos reportados a nivel mundial (40), que indican mejoría de síntomas y disminución de secuelas neurológicas, con la administración intramuscular de hidroxocobalamina recibiendo 1000 mcg diarios por 7 días y luego 100mg semanales durante 1 mes, los cuales se fueron ajustando en base a estado clínico, controles de biometrías, dosaje de homocisteína plasmática total y ácido metilmalónica en plasma y orina.

Una vez establecido este diagnóstico fue valorada por Genética. Considerando que se trata de una enfermedad autosómica recesiva brindó consejo genético a los padres y sugirió screening metabólico ampliado para descartar acidemia metilmalónica asociada

con déficit de vitamina B12, estudio que la madre no aceptó realizar.

Paciente presenta evolución favorable, con evidencia de mejoría clínica y de controles biométricos, por lo cual luego de 59 días de hospitalización con última biometría que reportaba leucocitos 17600, neutrófilos 2270 absolutos, hemoglobina 9.4 mg/dl, hematocrito 27.8% y plaquetas 1830000; fue dada de alta. Desde aquella fecha la paciente no ha requerido otro ingreso hospitalario y continúa recibiendo mensualmente una dosis de 1000 mcg de hidroxocobalamina.

Posterior al alta hospitalaria la paciente no ha sido traída a la consulta externa de nuestro hospital, por lo tanto 1 año después de su egreso se desconoce su estado actual.

Tabla 1: Controles de Biometría de la paciente durante su hospitalización

	referencia	17/1	21/1	23/1	27/11	8/1	18/1	25/1	26/1	30/1	06/0		
a		1	1	1		2	13/1	2	23/1	2	2	2	1
						2		2					
Hb	10-14	9.7	8	11.5	7.3	5.5	7.1	8.5	5.11	7.4	4.1	6.4	9.4
Hto	31-43	27.1	21.9	31.9	20.1	14.	19.7	24.2	4.2	20.6	13.7	17.8	27.8
					%	8							
VCM	85-104	96	89	83.5	83.1	80	80.1	77.8	76.8	78.3	77	80.5	87.4
HCM	28-34	34	32.5	30.1	30.2	29.	28.9	27.3	27.8	28.1	29.2	28	29.6
						7							
Leucos	6-18	4.2	3.98	3.90	14.13	4.9	2.97	4.53	2.10	3.77	1.6	33.8	17.6
						6							1
Neutr.	20-50%	17	3	4	7	19	31.6	15.8	14.7	16.4	13.6	41	12.9
Linfo	41-71%	63.6	84	95	78	71	63	74.1	72.4	72.7	76.3	44.7	56-8
c.													
Plaq.	150-400	20	23	187	60	50	172	60	20	132	15	72	183
Retíc.	2%		0.18						0.08		0.15	0.10	

Fuente: Historia clínica sistema Servinte Hospital Roberto Gilbert. 2019-2020

Tabla 2: Controles de frotis de sangre periférica durante su hospitalización

Celularidad	19/11	22/11	28/11	10/12	26/12
Leucocitos	4000	13.000	7000	14000	10000
Segmentados	22%	6%	3%	7%	18%
Linfocitos	71%	88%	85%	83%	76%
Eosinófilos	1%	1%			
Monocitos	1%	5%	5%	8%	6%
plaquetas	30000	170000	110000	40000	10000
Serie roja	Anisocitosis+, Microesferocit os +, Hipocromia +	Anisocitosis+, Microesferocito s +, Hipocromia +	Anisocitosis +, microesferocitos +	Hipocromia++	

Fuente: Historia clínica sistema Servinte Hospital Roberto Gilbert. 2019-2020

DISCUSIÓN:

Entre las etiologías de la pancitopenia durante la infancia, se debe considerar la deficiencia de vitamina B12 sea esta adquirida (lactantes amamantados de madres estrictamente veganas) o deficiencia hereditaria de vitamina B12 (por deficiencia de TC-II). De estas dos, la deficiencia de TC-II es un trastorno grave con depleción de cobalamina intracelular.¹ Existen múltiples causas de deficiencia de vitamina B12, ya que el fallo de cualquiera de los pasos del complejo proceso de asimilación que sufren las cobalaminas desde los alimentos hasta su utilización al nivel celular, ocasiona la interrupción de éste y, por lo tanto, la posibilidad potencial de desarrollar una deficiencia de cobalaminas.⁶

Aproximadamente el 30% de la cobalamina plasmática se une a la TC-II mientras que la

parte restante se une a la haptocorrina, pero solo la parte de la cobalamina circulante unida a la TC-II es la forma biológicamente activa y la TC-II media la entrada de cobalamina en una variedad de tipos de células distintos de los hepatocitos.⁶⁻⁸

Epidemiología

En cuanto a los datos encontrados, hasta la fecha se han publicado alrededor de 40 casos⁴⁻⁵, algo que se refleja con nuestra situación ya que hasta el momento este sería el primer caso diagnosticado en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde

Etiología

Se describe mutaciones en el gen TCN2 (22q12.2), que codifica para la transcobalamina, un transportador de la cobalamina (vitamina B12). La cobalamina tiene una función importante en el metabolismo de la homocisteína y del ácido

metilmalónica como cofactor de los enzimas metionina-sintasa y metilmalonil CoA-mutasa, respectivamente. La metionina-sintasa ayuda a mantener la concentración de metionina y su derivado, la S-adenosilmetionina, que es necesario para la síntesis de neurotransmisores y la metilación de DNA, RNA, lípidos y proteínas. También evita la acumulación de homocisteína.^{2, 8,9}

Fisiopatológicamente

Se describe que la vitamina B12 también conocida como cobalamina se absorbe a nivel del íleon terminal, asociado con una glicoproteína de origen gástrico (factor intrínseco), mediante un mecanismo de endocitosis, mediado por un enterocito receptor de membrana. Posteriormente se secreta la B12 en el torrente sanguíneo donde se une a la proteína vector haptocorrina (HC, anteriormente denominada transcobalamina I)^{3, 10}. En este punto, la B12 reducida se somete a dos procesos metabólicos que se convertirán en los dos coenzimáticamente formas activas: en el citosol, en forma de metil-cobalamina, se convierte en parte del catalizador proceso de la enzima metionina sintasa; en la mitocondria sufre un proceso de adenosilación que forma adenosil-cobalamina (coenzima de metilmalonil- CoA mutasa). Los errores congénitos del metabolismo de la cobalamina pueden afectar cualquier etapa de absorción, transporte sanguíneo e intracelular usar. El único déficit de absorción congénito se debe

a una alteración del receptor enterocítico (síndrome Imerslund-Grasbeck), que se caracteriza por niveles bajos de cobalamina sérica niveles, un factor intrínseco normal y megaloblástico anemia.⁷ Por lo tanto, la deficiencia de TC-II es un error de transporte típico que se caracteriza por anemia megaloblástica con niveles séricos normales de B12.⁶⁻⁷ En esta forma hay una deficiencia combinada de síntesis tanto de metilcobalamina (metionina sintasa coenzima) y adenosil cobalamina (metilmalonil- Coenzima CoA mutasa), con la consiguiente posibilidad de homocistinuria y aciduria metilmalónica. Esta homocistinuria masiva con aciduria metilmalónica es característica de los déficits combinados del común metabolismo intracelular de la B12.^{6, 9} Deficiencias aisladas de las vías metabólicas específicas de adenosilcobalamina y metilcobalamina de plomo, respectivamente, a la aciduria metilmalónica y la homocistinuria.

Clínica

En la literatura se describe que clínicamente estos pacientes pueden presentar pérdida de peso, falla de medro, diarrea, vómitos, letargo, irritabilidad, palidez, úlceras de las membranas mucosas orales y retraso del desarrollo. También se puede observar temblores, mioclonías, ataxia, disminución de los reflejos de las extremidades inferiores y marcha de puntillas, deterioro neurológico como discapacidad intelectual, retraso en el

lenguaje y habilidades motoras.^{8,9} Las infecciones recurrentes se pueden deber a las anomalías inmunológicas (hipogammaglobulinemia, deficiencia de anticuerpos específicos, neutropenia y recuentos bajos de células T y/o B)⁵; y estas pueden ser graves, se ha descrito infecciones por *Pneumocystis carinii*, meningitis neumocócica, infección por *Escherichia coli*, infección de las vías urinarias, septicemia por *Salmonella*, meningitis aséptica y gastroenteritis. Como podemos darnos cuenta nuestra paciente presentó la mayoría de las manifestaciones clínicas descritas y a muy temprana edad.

Cuando la anemia es severa, pueden presentarse todos los síntomas y signos derivados de ésta: palidez (con tinte flavínico y subictérica conjuntival), astenia, disnea de esfuerzo o taquicardia, soplos cardíacos, etc. En estadios avanzados puede haber fallo cardíaco y hepatomegalia.^{5, 9-11}

Diagnóstico

El déficit congénito de transcobalamina no es un diagnóstico sencillo, ni en el que se sospecha en primera instancia, el diagnóstico se dirige una vez que se ha descartado las causas más comunes de pancitopenia, así como lo hemos presentado en nuestro caso, en quien nos direccionamos ante clínica de inmunodeficiencia, síndrome anémico de manera repetitiva, con pancitopenias cíclicas. En la literatura se describe que en estos pacientes se presenta pancitopenia (o
Rev Cien Ec 2021;3(4)
doi: 10.23936/rce.

una anemia megaloblástica aislada o una anemia combinada con leucopenia) y la acumulación de homocisteína y ácido metilmalónico. Normalmente, la concentración de cobalamina sérica no es baja (la mayoría de cobalamina circulante está unida a la haptocorrina). Se observa una reducción de la capacidad de unión de B12 insaturada (los análisis se deben llevar a cabo antes de empezar el tratamiento con vitamina B12) y de la concentración de TC-II. Cuando la anemia megaloblástica coexiste con anemia microcítica la morfología puede ser normocítica o incluso microcítica, pueden encontrarse en la lámina microcitos y macroovalocitos (anemia dimórfica) o microcitos solos, cuando el componente microcítico es suficientemente severo. La médula puede mostrar megaloblastos intermedios, que son menores y con menos apariencia megaloblástica que lo usual. Aun cuando la megaloblastosis esté enmascarada por la microcitosis severa, se encontrarán rasgos característicos del proceso megaloblástico, como son neutrófilos hipersegmentados en sangre y metamielocitos gigantes y bandas en la médula.^{6, 9-11}

El diagnóstico se confirma por cuantificación de la transcobalamina total en suero o plasma o por análisis genético de TCN2, así como se presenta en nuestro caso donde el estudio mutacional reporto alteración de este gen y con niveles bajos de vitamina B12. El

diagnóstico postnatal se puede obtener mediante cribado del suero del neonato por espectroscopía de masas en tándem para detectar la presencia de carnitinas C3 derivadas del ácido metilmalónico. El diagnóstico prenatal se realiza por análisis genético de TCN2 o por incubación de amniocitos en un medio de cultivo sin ninguna fuente exógena de transcobalamina, complementado con cobalamina marcada radioactivamente, seguida de la medición de cobalamina unida a transcobalamina.^{3,6,9}

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye los trastornos hereditarios de la absorción intestinal de cobalamina (enfermedad de Gräsbeck-Imerslund y deficiencia congénita del factor intrínseco); los trastornos congénitos del metabolismo celular de la cobalamina, en concreto las formas resultantes de la homocistinuria y la aciduria metilmalónica combinadas (cblC, cblD, cblF, cblJ y cblX); y la anemia perniciososa.²

Tratamiento

El tratamiento de la TC-II consiste en el mantenimiento de una concentración muy alta de cobalamina sérica (1.000-10.000 pg/ml) mediante administración intramuscular de hidroxocobalamina. El tratamiento oral o el tratamiento con cianocobalamina en lugar de

hidroxocobalamina se relacionan con peores resultados terapéuticos. Se recomienda la administración de hidroxocobalamina IM al menos una vez a la semana, con seguimiento de los parámetros bioquímicos y hematológicos para asegurar que el tratamiento es eficaz. También se recomienda el seguimiento en la edad adulta de los niños asintomáticos que siguen teniendo una excreción anómala de metabolitos. En el presente caso luego de administrar hidroxocobalamina por una semana la paciente presentó adecuada evolución.^{6,9}

Además, esta descrito que los pacientes pueden desarrollar inmunodeficiencia con hipogammaglobulinemia, por lo cual se benefician de la administración de inmunoglobulinas,¹⁰⁻¹¹ plan terapéutico que también se instauró en esta paciente.

Asesoría genética

Al ser una enfermedad de transmisión autosómica recesiva se debe ofrecer asesoramiento genético a las parejas de riesgo (en las que ambos individuos son portadores de una mutación causante de la enfermedad) para informarles de que tienen un 25 % de posibilidades de tener un hijo afectado.² En este caso se brindó la información a los padres de la paciente.

Referencias

1. Francesco Martino, Alessandra Magenta, Maria Letizia Troccoli, Eliana Martino, Concetta Torromeo, Carolina Putotto and Francesco Barilla. Long-term outcome of a patient with Transcobalamin deficiency caused by the homozygous c.1115_1116delCA mutation in TCN2 gene: a case report. Martino et al. Italian Journal of Pediatrics (2021) 47:54. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01007-6>.
2. Eksikliği Olan Hastaların Farklı Sunumları: Türkiye’den Tek Merkez Deneyimi. Different Presentations of Patients with Transcobalamin II Deficiency: A Single-Center Experience from Turkey Transkobalamin II. Turk J Hematol 2019;36:37-42.
3. Schiff M, Ogier de Baulny H, Bard G, Barlogis V, Hamel C, Moat SJ, Odent S, Shortland G, Touati G, Giraudier S. Should transcobalamin deficiency be treated aggressively? J Inherit Metab Dis 2010; 33:223-229.
4. Şule Ünal, Tony Rupar, Sevgi Yetgin, Neşe Yaralı, Ali Dursun, Türkiz Gürsel, Mualla Çetin. Transcobalamin II Deficiency in Four Cases with Novel Mutations. Turk J Hematol 2015;32:317-322. DOI: 10.4274/tjh.2014.0154.
5. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt D. Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Oski’s Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, WB Saunders, 2009.
6. Selma Ünal, Feryal Karahan, Tuğba Arıkoğlu, Asuman Akar, Semanur Kuyucu. Different Presentations of Patients with Transcobalamin II Deficiency: A Single-Center Experience from Turkey. Turk J Hematol 2019;36:37-42. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0230.
7. Daniel S. Socha MD, Sherwin I. De Souza MD, Aron Flag, MD, Mikkael Sekeres, MD, MS and Heesun J. Rogers, MD, PhD. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleveland Clinic Journal of Medicine March 2020, 87 (3) 153-164; doi:10.3949/ccjm.87a.19072.
8. Engin Kose, Ozge Besci, Elif Gudeloglu, Suzan Suncak, Yesim Oymak, Selime Ozen and Rana Isguder. Transcobalamin II deficiency in twins with a novel variant in the TCN2 gene: case report and review of literature doi:10.1515/jpem-2020-0096 Received February 29, 2020; accepted June 8, 2020; published online August 25, 2020.
9. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, Buyukavci M, Christodoulou J, Connor P, Glamuzina E, Gonzalez-Fernandez F, Bibi H, Echenne B, Manoli I, Mitchell J, Nordwall M, Prasad C, Scaglia F, Schiff M, Schrewe B, Touati G, Tchan MC, Varet B, Venditti CP, Zafeiriou D, Rupar CA, Rosenblatt DS, Watkins D, Braverman N. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. J Inherit Metab Dis 2014;37:461-473.
10. Yeni Mutasyonu Olan Dört Transkobalamin II Eksikliği Olgusu. Transcobalamin II Deficiency in Four Cases with Novel Mutations. Turk J Hematol 2015;32:317-322. doi: 10.4274/tjh.2014.0154.
11. Shihong Zhan, Fangfang Cheng, Hailong He, Shaoyan Hu and Xing Feng. Identification of transcobalamin deficiency with two novel mutations in the TCN2 gene in a Chinese girl with abnormal immunity: a case report. Zhan et al. BMC Pediatrics (2020) 20:460 doi:10.1186/s12887-020-02357-6.

Nota: Conforme la política interna de la editorial lo permite, y por decisión propia de los autores, la revisión gramatical en lengua española de la versión de publicación fue validada por los propios autores, quienes se responsabilizan de la integridad, falta de errores, y versión final del artículo.