

Encefalopatía y degeneración subaguda combinada por deficiencia de vitamina B₁₂

Encephalopathy and combined subacute degeneration due to vitamin B₁₂ deficiency

Victor Mechán,¹ Julio Ramirez,² Gustavo Wong,³ Isabel Ballena,⁴ Liliana Quispe⁵ y Melissa Cuevas⁵

RESUMEN

Varón de 70 años, diabético, que desconoce a sus familiares, con amnesia transitoria de eventos recientes e inestabilidad en la marcha asociada a caídas frecuentes. Dos años antes, tuvo un episodio depresivo y pérdida progresiva de peso. Seis meses antes de su ingreso, presentó alucinaciones visuales e hipotiroidismo. Pálido, con cuadriparesia espástica. Los estudios mostraron una anemia megaloblástica, con niveles séricos muy bajos de vitamina B₁₂, autoanticuerpos para factor intrínseco, células parietales y antioideos, atrofia cerebral y compromiso de los cordones posteriores de C1 a D5. Tras dos meses de tratamiento con cianocobalamina, el paciente recuperó el 50% de su capacidad cognitiva y motora.

Palabras clave. Deficiencia de vitamina B₁₂, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, degeneración subaguda combinada, encefalopatía, demencia, cianocobalamina.

ABSTRACT

A 70 year-old male, diabetic, who failed to recognize his relatives, with temporary amnesia of recent events and instability in gait associated with frequent falls. Two years earlier, he had a major depressive episode and progressive weight loss. Six months before his admission, he presented visual hallucinations and hypothyroidism. Pale, with spastic quadriparesis. The studies showed a megaloblastic anemia, with very low serum levels of vitamin B₁₂, antibodies to intrinsic factor, parietal cells and antihistoid, brain atrophy and cord involvement from C1 to D5. After two months of treatment with cyanocobalamin, the patient recovered 50% of their cognitive and motor ability.

Key words. Vitamin B₁₂ deficiency, pernicious anemia, megaloblastic anemia, combined subacute degeneration, encephalopathy, dementia, cyanocobalamin.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina B₁₂ induce anemia megaloblástica, mielopatía, neuropatía periférica, deterioro cognitivo y atrofas gastrointestinal, óptica y cerebral, entre otras complicaciones.¹

La degeneración combinada subaguda (DCS) es una mielopatía inducida por deficiencia de vitamina B₁₂ que afecta los cordones posteriores o posterolaterales de la médula espinal, principalmente del segmento cervicodorsal, lo que produce disestesias simétricas, alteraciones de la sensibilidad posicional y vibratoria y, en estados avanzados, cuadriparesia espástica.^{2,3} En DCS histológicamente demostradas se produce desmielinización con degeneración vacuolar en los segmentos mencionados y posteriormente gliosis.⁴ La atrofia en bloque del tracto gastrointestinal superior (depilación lingual,⁵ atrofia gástrica⁶ y desaparición de las vellosidades gastrointestinales⁷) se asocia en casos severos a metaplasia intestinal.⁸

1. Médico hematólogo. Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) de Lima.
2. Médico internista. HNDM.
3. Médico neurólogo. HNDM.
4. Médica radióloga. HNDM.
5. Internas de medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.



La atrofia cerebral, poco reportada, parece ser consecuencia del déficit de vitamina B12.⁹ A continuación, se presenta un caso de deficiencia grave de vitamina B12.

REPORTE DEL CASO

Varón de 70 años, natural y procedente de Lurín (Lima). Hace seis años le diagnosticaron diabetes mellitus tipo II (DM2), siendo tratado exitosamente con glibenclamida y/o glimepirida por vía oral. Desde hace tres años presenta infecciones urinarias y episodios de prostatitis, una o dos veces al año, tratados con fluoroquinolonas. Desde entonces presenta episodios de desconocimiento de familiares y amnesia transitoria de eventos recientes, vértigos con progresiva inestabilidad a la marcha y caídas cada vez más frecuentes sin pérdida de conocimiento, que lo conducen a la postración. Dos años antes de su ingreso al hospital presentó un episodio depresivo coincidente con la muerte de uno de sus hijos que persistió hasta su ingreso, acompañado de marcada hiporexia y progresiva pérdida de peso, unos 30 kg, que se acentuaron en los últimos meses. Seis meses antes de su ingreso presentó alucinaciones visuales (veía animales o personas de color negro). Cuatro meses antes del ingreso presentó estreñimiento pertinaz y disminución del volumen del chorro urinario. Siete días antes de su ingreso fue atendido en un centro de atención primaria por náuseas, vómitos y diarreas.

Antecedentes

Un año atrás fue diagnosticado de hipotiroidismo, tratado con levotiroxina oral. Tuvo 10 hijos, uno de los cuales con retardo mental. Otro murió a los 30 años por enfermedad cerebrovascular.

Vive con cuatro de sus hijos. Madre diabética e hipertensa que murió a los 80 años por enfermedad cerebrovascular. Padre con antecedente de úlcera gástrica, olvidaba rostros familiares y hablaba incoherencias meses antes de morir.

Examen físico

Mal estado general, palidez marcada. Presión arterial, 100/60 mmHg; pulso, 72 por minuto; frecuencia respiratoria, 20 por minuto. Normocéfalo, lengua depapilada. Ojos: halo senil bilateral. Pelo cano, lechos ungueales pálidos, ausencia de lúnula. Tejido celular subcutáneo muy disminuido. Sistema osteomuscular: dificultad para realizar movimientos con los dedos de ambas manos. Rigidez articular y dolor en articulaciones a la extensión y con los movimientos pasivos. Tórax y pulmones: normal. Abdomen simétrico, blando, dolor en flanco derecho a la palpación profunda.

Examen neurológico al ingreso

Despierto, disártrico, actitud negativista. Orientado en persona, parcialmente en tiempo. Test Mini-mental de Folstein: 18 puntos. Escala de Glasgow: 15 puntos. Reconocía algunos familiares y objetos comunes. Diferencia derecha e izquierda, pasa la línea media. No percibe estímulos dobles y simultáneos. Cuadriparesia espástica a predominio distal. Reflejo de succión presente. Reflejo palmomentoniano presente en el lado izquierdo. No percibe la vibración distal. Incapacidad para discriminar entre dos puntos. Sensibilidad al dolor disminuida en los cuatro miembros. Coordinación índice-nariz lenta, sin dismetría. No adiadococinesia ni disritmocinesia. Fuerza muscular disminuida (3-4/5), siendo mayor en los miembros superiores, a predominio distal.

Exámenes auxiliares

Hemoglobina, 9,1 g/dL; leucocitos, 5 400/mm³ (abastados, 0; segmentados, 3 888/mm³; eosinófilos, 54/mm³; basófilos, 0; monocitos, 270/mm³; linfocitos, 1 188/mm³); plaquetas, 185 000/mm³; volumen corpuscular medio (VCM), 104 fL; hemoglobina corpuscular media (HCM), 35,4 pg. Lactato deshidrogenasa (DHL), 1 400 U/L (normal: 0-300 U/L). Urea, 26 mg/dL (normal: 20-40 mg/dL).

Bilirrubina total, 1,9 mg/dL (normal: 0,1-1 mg/dL); bilirrubina indirecta, 1,5 mg/dL (normal: 0,1-0,9 mg/dL).

Examen de orina: normal.

Vitamina B12: < 30 pg/mL (valor normal: 220-925 pg/mL), ácido fólico: 12,61 ng/mL (valor normal: 4,6-18,7 ng/mL).

Anticuerpos contra factor intrínseco y células parietales, positivos. Anticuerpos antitiroideos, positivo.

Mielograma: anemia megaloblástica severa.

Tomografía cerebral: cambios involutivos bilaterales. Tomografía abdominal: estómago e intestino hipotónicos, flácidos; disminución del número de arrugas gastrointestinales.

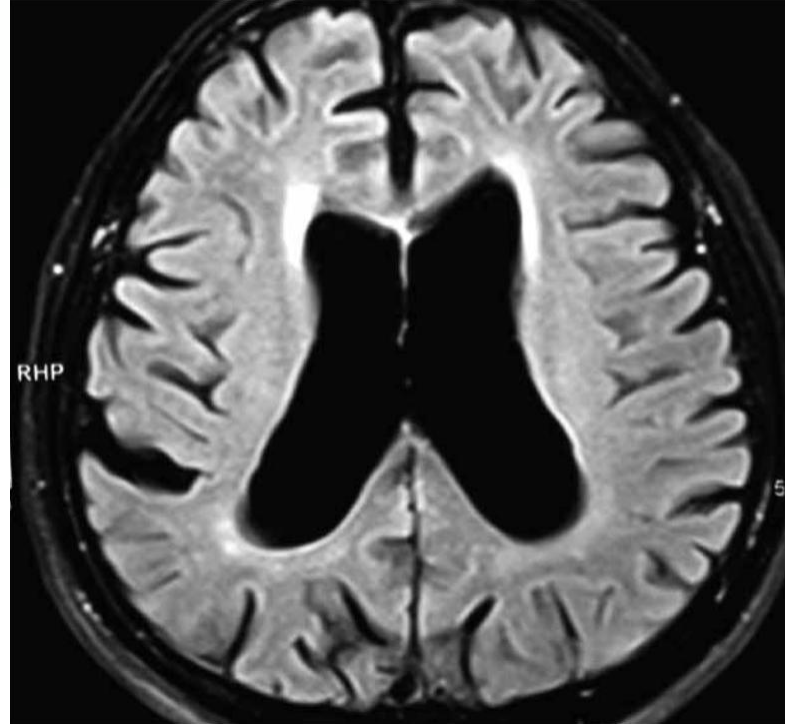
Resonancia magnética cráneo-cerebral: sistema ventricular aumentado de tamaño, se visualizan las astas temporales; cerebro adyacente con cambios difusos involutivos.

RM axial medular: intensidad incrementada de señal T2 en algunas metámeras de las columnas posteriores, de C1 a D5, con reforzamiento tras administración de gadolinio IV. (Figuras 1 y 2).

RM cerebral: cambios involutivos difusos e incremento de tamaño de los ventrículos. (Figura 3)



Figura 1. RM sagital de columna C7-D5: Discreta hiperintensidad en T2.



de tamaño de los ventrículos.

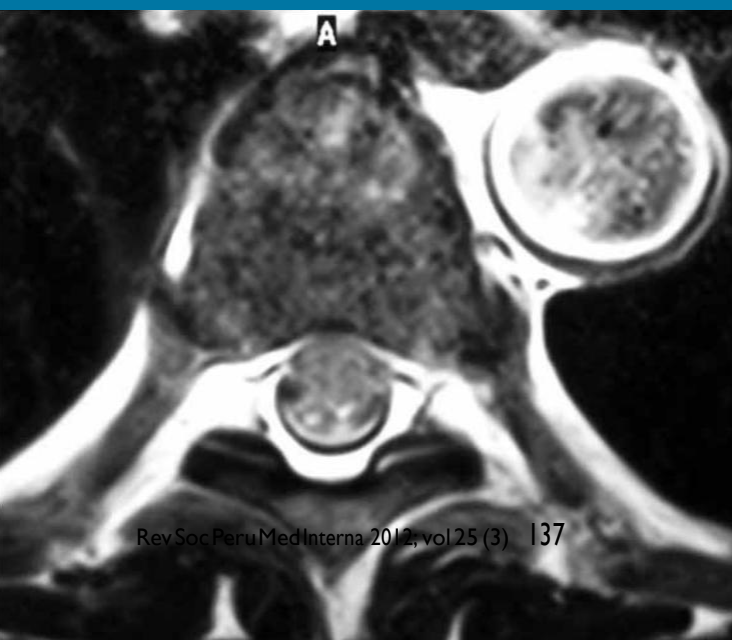
Biopsia de estómago: gastritis atrófica y candidiasis esofágica grado I.

Tomografía espiral multicorte de abdomen y pelvis: hepatomegalia leve y derrame pleural izquierdo, hipertrofia prostática grado II.

Evolución

Tras dos meses de tratamiento con hidroxocobalamina, el paciente recuperó 50% de su capacidad cognitiva y motora (movilizaba las cuatro extremidades aunque aún no lograba sostenerse de pie).

Figura 2. Resonancia magnética axial, vértebras C1-D5: hiperintensidad en T2, en los cordones posteriores, columna dorsal.



DISCUSIÓN

El paciente presentó anemia megaloblástica en la médula ósea, déficit de vitamina B12 en suero 10,11 y atrofia de la mucosa del tracto gastrointestinal superior. Los pacientes con anemia perniciosa usualmente son mayores de 60 años y presentan otras enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo subclínico.^{12,13} El paciente presentaba además cambios involutivos cerebrales asociados a encefalopatía (agitación, depresión, manía, psicosis, alucinaciones visuales, delusiones, deterioro cognitivo, déficit de memoria, confusión y desmielinización de los cordones posteriores de la medula espinal: C1-C7-D5). Las imágenes tomográficas, la DCS y otros signos tenían doceo más meses de duración.

Los autoanticuerpos dirigidos contra las células parietales gástricas condicionan aclorhidria y gastritis atrófica, y una anemia perniciosa autoinmune. Se atribuye a la atrofia de la mucosa del tracto gastrointestinal a los cambios involutivos inducidos por la deficiencia de vitamina B12 en los tejidos con alta recambio celular: lengua, estómago, intestino produciendo atrofia gástrica con reducción de las fúndicas y de la masa de células parietales, disminución de la secreción acidopéptica, e las vellosidades intestinales, especialmente en el íleon distal.⁵⁻⁷ No fue difícil visualizar en las imágenes la disminución o ausencia de pliegues del íleon y del intestino (íleon distal), explicando las atrofia crónicas y la malabsorción.^{7,8}

La aparente disparidad entre una desmielinización severa y apenas una anemia moderada puede explicarse porque el paciente había recibido previamente combinaciones irregulares de ácido fólico con vitamina B₁₂, que mejoraron su anemia pero no hicieron nada o agravaron su problema neurológico. El paciente debió ser tratado exclusivamente con cianocobalamina.¹⁴

Las prevalencias de deficiencias de vitamina B₁₂ oscilan entre 12% y 29% en la población general, con incidencias en crescendo en poblaciones de adultos mayores. Además de estos, otros grupos de alto riesgo son vegetarianos puros, parientes de pacientes con anemia perniciosa, pacientes gastrectomizados o con enfermedades del intestino delgado. En adultos mayores de 65 años, los valores de vitamina B₁₂ menores a 200 pg/ml pueden causar manifestaciones clínicas. Cuando el cuadro clínico sugiere deficiencia de vitamina B₁₂ y los valores de esta son normales, borderline o discretamente disminuidas (en mayores de 65 y más años), puede recurrirse al dosaje de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína (HCY). Los niveles normales de MMA y HCY descartan la deficiencia de vitamina B₁₂. En el presente caso la disfunción neurológica fue evidente.^{15,16}

La incidencia de síntomas cerebrales en los casos de deficiencia de vitamina B₁₂ es de 4% a 50%. Los cambios mentales o psicológicos pueden preceder a los hematológicos por meses o años. La disfunción cognitiva, pérdida progresiva de memoria, desorientación derechizquierda y témporo-espacial, bradipsiquia, falta de concentración, acalculia, puntajes disminuidos del test Minimental de Folstein en memoria semántica, en aprendizaje de palabras y signos de demencia, denotan afectación cerebral.¹⁷ Por otro lado, la deficiencia de vitamina B₁₂ en pacientes con demencia oscila entre 29% y 47%.¹⁵ Por fortuna, las demencias por deficiencia de vitamina B₁₂ son reversibles.¹⁸

Es de notar que la hiperhomocisteinemia asociada a déficit de vitamina B₁₂ es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad microvascular cerebral con potencial para deteriorar las funciones cognitivas en los afectados por anemia perniciosa. Ciertos estudios sugieren que la microangiopatía cerebral es la base de las demencias vasculares.¹⁹ Valores elevados de homocisteína pueden deteriorar las funciones cognitivas por mecanismos excitotóxicos.^{18,19}

Las manifestaciones psiquiátricas (depresión, manía y psicosis paranoídea con alucinaciones visuales y auditivas) se desarrollan a veces simultáneamente con

las disfunciones cognitivas.^{20,21} Se piensa que un defecto en la metilación juega un rol central bioquímico en los disturbios neuropsiquiátricos inducidos por el déficit de esta vitamina.

El diagnóstico de DCS se sospecha clínicamente cuando un paciente con anemia megaloblástica severa presenta incapacidad para sentir sabores de frutas y vegetales,⁴ incontinencia de esfínteres,⁵ marcha atáxica asociada a caídas, disminución de la propiocepción, parestesias, alteración de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva, debilidad muscular, espasticidad, clonus, cuadriparesia espástica e incontinencia fecal y urinaria,^{19,20} lo que significa daño a los cordones posteriores.^{2,3}

Hasta hace pocos años el diagnóstico de DCS se realizaba histológicamente post mórtem, situación que ha cambiado con el advenimiento de las imágenes de resonancia. En DCS, las imágenes clásicas de RM muestran cordones posteriores hiperintensos en T₂.^{3,22} En ciertos casos las imágenes clásicas se aprecian parcialmente o no se visualizan.⁴ En nuestro caso, las imágenes sagitales por RM de C1 a D5 fueron visibles pero no uniformemente hiperintensas, lo que podría deberse a tratamientos previos con combinaciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ (Figura 1). Las imágenes hiperintensas se aprecian en T₂ en algunas metamerías axiales de los cordones posteriores derechos (Figura 2). En caso de duda, el diagnóstico de DCS se realiza por la resolución de los síntomas y hallazgos radiológicos tras administrar vitamina B₁₂ parenteral.

En DCS, la señal tomográfica es contigua en longitud en varios cuerpos vertebrales, en tanto que en lesiones demielinizantes distintas a DCS, no exceden dos cuerpos vertebrales,^{2,3} teniendo mínimo reforzamiento tras la administración de gadolinio. La histopatología de los cordones posteriores demuestra desmielinización y lesiones vacuoladas y en los nervios periféricos hay degeneración axonal.¹⁹ Normalmente, la vitamina B₁₂ (el mayor donador de grupos metilo en el SNC) es un cofactor necesario para el paso de homocisteína a metionina, produciéndose adenilcisteína, necesaria para la metilación de proteínas y fosfolípidos de la cubierta de mielina. Los niveles elevados de MMA producen cadenas anómalas impares o ramificadas de ácidos grasos con movilización anormal que posiblemente conducen a una deficiente transmisión nerviosa.^{20,23}

La TAC y la RM (Figura 3) mostraron cambios cerebrales involutivos mayores a lo esperado para su edad.²⁴ Woltmann reportó degeneración perivascular y

focos degenerativos de mielina en cerebros post mórtem afectos de anemia pernicioso.¹⁹ Las imágenes cerebrales con RM de pacientes con déficit de vitamina B₁₂ muestran a veces desmielinización diseminada similar a la encontrada en esclerosis múltiple.

Soportan la tesis de los cambios cerebrales involutivos inducidos por déficits de vitamina B₁₂ los reportes de recuperación total del tamaño cerebral tras tratamiento con vitamina B₁₂: a) ausencia de vitamina B₁₂ en la dieta materna de mujeres gestantes, causante de retardo severo de mielinización del sistema nervioso del feto en formación;²⁵ b) el caso de un niño de 14 meses, con retardo psicomotor e hipotonía, hijo de padres estrictamente vegetarianos con insuficiente ingesta de vitamina B₁₂, con atrofia cerebral severa y signos de retardo de la mielinización en los lóbulos frontales y laterales,²⁶ y c) el caso de déficit de vitamina B₁₂ en un infante con anemia severa amamantado con leche materna, hijo de madre gastrectomizada 18 años antes.²⁷

Tras dos meses de tratamiento con cianocobalamina, nuestro paciente dejó de tener alucinaciones visuales, lucía orientado en tiempo, espacio y persona, movilizándolo las extremidades aunque sin lograr ponerse de pie por sí mismo. Se sabe que la recuperación total cognitiva y motora es proporcional a la duración e intensidad de los síntomas, y ocurre rápidamente si los síntomas persistieron menos de un año.

Además de administrar vitamina B₁₂ a los grupos de riesgo (gestantes, vegetarianos, etc.) se debe medir los niveles de séricos de vitamina B₁₂ en los mayores de 65 años para determinar si deben ser incluidos.²⁸

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Jorge Yarinsueca, jefe Servicio de la Sala Santo Toribio del HNDM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oh RC, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):979-986.
- Pearce MS. Subacute combined degeneration of the cord: Putnam-Dana Syndrome. *Eur Neurol*. 2008;60(1):53-56.
- Ravina B, Laurie AL, Bank W. A case of reversible cervical myelopathy. MRI findings in subacute combined degeneration of the spinal cord. *AJR*. 2000;174(3):863-865.
- Nogales JG, Jiménez PP, García PF, Sáez DM, Aracena RC, González JV, et al. Mielopatía por déficit de vitamina B₁₂: caracterización clínica de 11 casos. *Rev Méd Chile*. 2004;132:1377-1382.
- Rebello PHA, Nicolau NN, Bechara KF, Felipe FF, Monteiro GV, Sirotheau FCP, et al. Oral manifestations of vitamin B₁₂ deficiency: a case report. *J CDA*. 2009;75(7):533-537.
- Dholakia KR, Dharmarajan TS, Yadav D, Oiseth S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Vitamin B₁₂ deficiency and gastric histopathology in older patients. *World J Gastroenterol*. 2005;11(45):7078-7083.
- Ayala A, Frisancho O, Chacón PY. Cambios histológicos del íleon distal en diarrea crónica asociada con anemia megaloblástica. *Rev Gastroenterol Peru*. 2004;24:117-121.
- Guarner J, Mohar A, Herrera RG, Sanchez L, Halperin D, Ley C. Gastric atrophy and extent of intestinal metaplasia in a cohort of *Helicobacter pylori*-infected patients. *Hum Pathol* 2001;32(1):31-35.
- Goebels N and Soyka M. Dementia associated with vitamin B₁₂ deficiency. Presentation of two cases and review of the literature. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:389-394.
- Aslinia F, Mazza JJ and Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Medicine & Research*. 2006;4(3):236-241.
- Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
- García Pérez GI. Role of *Helicobacter pylori* infection in the development of pernicious anemia. *Clin Infect Dis*. 1997;25(5):1020-1022.
- Carmel R, Spencer CA. Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on a possible association of blood group O with hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1982;142(8):1465-9.
- García SR, Santibáñez RV, Del Brutto PO. Déficit de vitamina B₁₂ y degeneración combinada subaguda de la médula espinal: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Ecuator Neurol*. 2009;18(3):240-244.
- Chee SWA. Systemic review of vitamin B₁₂ deficiency. *SFP* 2008;34(2):51-57.
- Obeid R, Schorr H, Eckert R and Herrmann W. Vitamin B₁₂ status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clin Chemistry*. 2004;50(1):238-241.
- Behrens M, Díaz V, Vásquez C, Donoso A. Demencia por déficit de vitamina B₁₂. *Rev Méd Chile*. 2003;131:915-9.
- Saracaceanu E, Tramoni AV, Henry JM. An association between subcortical dementia and pernicious anemia—a psychiatric mask. *Compr Psychiatry*. 1997;38(6):349-51.
- Wolman HW. Brain changes associated with pernicious anemia. *Arch Intern Med*. 1918;21:791-843.
- Pavinda G, Hansen T. Vitamin B₁₂ deficiency manifested as psychosis without anemia. *Am J Psychiatry* 2000;157:660-661.
- Abi-Abib R, Milech AM, Ramallo FV, Conceição FL, Costa FHR, Oliveira JEP, Oliveira MMS, Vaisman M, Rodacki M. Psychosis as the initial manifestation of pernicious anemia in a type I diabetes mellitus patient. *Endocrinologist*. 2010;20(5):224-225.
- Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:822-7.
- Pita GR. Ácido fólico y vitamina B₁₂ en la nutrición humana. *Rev Cub Aliment Nutr*. 1998;12(2):107-19.
- Christie C, Lepera S, Giacchino A, Rey RC. Mielopatía cordonal posterior por déficit de vitamina B₁₂ en el contexto de atrofia gástrica. *Neurol Arg*. 2010;2(1):55-57.
- Barbante EC, Valente M, Medeiros J de N, Kok F. Vitamin B₁₂ deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain & Development*. 2005;27:592-594.
- Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B₁₂ deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol*. 1997 Feb;27(2):155-8.
- Michi KI, Yasuhiko I, Naoki A, Tomonari A, Takaharu Y, Motoo N et al. Brain atrophy caused by vitamin B₁₂-deficient anemia in an infant. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2011;33(7):556-558.
- Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, Verdugo R, Lavados M, Castillo J, et al. Déficit de vitamina B₁₂ en adultos mayores: ¿un problema de salud pública en Chile? *Rev Méd Chile*. 2010;138:44-52.

Correspondencia a: Dr. Víctor Mechán Méndez
victor.mechan@gmail.com

Conflicto de interés: los autores del presente artículo declararon no tener conflicto de interés alguno, y que las fotos fueron conocidas y la publicación consentida por el paciente.

Fecha de recepción: 28-05-2012.
Fecha de aprobación: 30-06-2012.

