
DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA, ANEMIA MEGALOBLÁSTICA Y MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Caracterización clínica de catorce casos con deficiencia de cianocobalamina

Tomás Omar Zamora Bastidas¹, Carlos Echavarría Betancourt²,
Nancy Yannette Hurtado Ordóñez², Edward Ruiz Salazar²

RESUMEN

La degeneración combinada subaguda es un desorden neurológico que afecta los cordones posteriores de la médula y se manifiesta precozmente con disestesia, parestesias y astenia severa. En pacientes de riesgo, es la manifestación inicial (y a veces única) de una deficiencia de vitamina B12. El cerebro, el nervio óptico y los nervios periféricos pueden afectarse igualmente.

Presentamos catorce casos de degeneración combinada subaguda por deficiencia de vitamina B12, con niveles bajos y anemia en la mayor parte de pacientes. Una revisión de la literatura muestra también estados carenciales en grupos poblacionales pobres de adultos mayores con otros factores de riesgo; y deficiencias subclínicas con depósitos hepáticos de vitamina B12 casi exhaustos. Puede haber clínica neuropsiquiátrica en casos sin niveles bajos de vitamina B12 ni anemia.

Palabras clave: Anemia, astenia, apalestesia, Romberg, degeneración combinada subaguda, vitamina B12.

¹ MD. Neurólogo-Internista. Profesor Titular. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán.

² MD. Residente.

SUBACUTE COMBINED DEGENERATION, MEGALOBLASTIC ANEMIA AND NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS

Clinical picture of fourteen cases with cyanocobalamin deficiency

ABSTRACT

Subacute combined degeneration is a neurologic condition that involves spinal cord posterior columns, presenting early with disesthesia, paresthesia and severe asthenia. In patients at risk, it is the first (and sometimes the only) manifestation of a vitamin B12 deficiency. Brain, optic and peripheral nerves may be equally involved.

We report fourteen cases of subacute combined degeneration and vitamin B12 deficiency as shown by low levels and megaloblastic anemia in most cases. A review of the literature was undertaken, remarking the importance of nutritional deficiencies seen in impoverished elderly people with additional risk factors; subclinical cases with liver storages almost exhausted. There could be a neuropsychiatric picture even without anemia or low vitamin B12 levels.

Key words: Anemia, weakness, apalesthesia, Romberg, subacute combined degeneration, Vitamin B12.

INTRODUCCIÓN

El espectro neurológico clínico por déficit de Vitamina B12 (1,2) se denomina degeneración combinada subaguda (DCS). El cuadro clínico es generalmente insidioso y los niveles bajos de cianocobalamina se originan en diferentes causas. Se encuentra el déficit de aporte (régimen vegetariano, dietas "de moda", desnutrición), gasto aumentado (embarazo), trastornos de la absorción (gastrectomía, enteropatías, falla hepática), déficit por competencia (parasitosis intestinal, fármacos como anticonvulsivantes, antiácidos, bloqueadores H₂, metformina), trastornos autoinmunes y factores múltiples como errores innatos del metabolismo, intoxicación por óxido nítrico, en mayores de 60 años, alcoholismo y pobreza extrema (3-5). Hay casos de polineuropatías causadas por absorción disminuida de ácido fólico y cobalamina, como en infestaciones por *H.pylori* y *Giardia intestinalis*, con niveles séricos aumentados de homocisteína.

El déficit de vitamina B12 y la caída de sus niveles trae como expresión clínica anomalías neuropsiquiátricas y/o hematológicas (3). La aparición gradual de inestabilidad en la marcha, debilidad motora en los pies o las piernas, entumecimiento u hormigueos difusos, son marcadores de DCS, la cual afecta médula espinal, sistema nervioso central (SNC), ganglios basales y sistema nervioso periférico, con parestesias en media o en guante como índice de este trastorno. En las fases avanzadas existe compromiso de esfínteres y disfunción eréctil en el hombre, o frigidez en la mujer. Estos hallazgos se consideran como predictores de improbable recuperación aún con excelente tratamiento (6-8).

El examen físico neurológico revela signos relacionados con ataxia espinal o neuropatía periférica, encontramos signo de Romberg, apalestesia en las extremidades inferiores principalmente, debilidad motora, los reflejos de estiramiento muscular pueden estar hipoactivos o mostrar hiperreflexia. La respuesta plantar extensora o signo de Babinski,

según algunos autores y en nuestra experiencia siempre se encuentra. Un clonus patelar o aquiliano no es infrecuente.

El compromiso del estado mental lleva a confundir el diagnóstico en muchos pacientes (9), se puede encontrar depresión, paranoia, irritabilidad con agresividad, trastornos de la memoria y en resumen, un derrumbe neuropsíquico que lleva a considerar el diagnóstico de demencia (locura megaloblástica) (10,11). Un paciente con DCS, a su palidez por anemia se le agrega un tinte amarillento tenue en la piel, la cual también se muestra desgastada, la lengua se observa atrofiada en su superficie, de aspecto liso, rojo aframbuesado, brillante (glositis atrófica). Se encuentra también taquicardia, esplenomegalia moderada y encanecimiento precoz, vitíligo, y otras características clínicas que pueden ayudar a diagnosticar la deficiencia de vitamina B12. Si logramos identificar DCS y/o anemia perniciosa, o demencia megaloblástica, el tratamiento oportuno puede lograr la total reversibilidad del cuadro clínico, lo cual significa que es una enfermedad curable (12-15).

El objetivo del trabajo es describir un grupo de pacientes con DSC (16-19), generalmente con anemia megaloblástica y complicaciones neurop-siquiátricas. La deficiencia de cianocobalamina es un marcador de disfunción orgánica y de pobreza extrema en diferentes núcleos de población.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este es un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes observados periódicamente en un lapso de siete años. Entre alrededor de mil setecientos pacientes vistos por neurología entre julio de 2003 y agosto de 2010, se encontraron catorce -predominantemente del Hospital Universitario San José, pero también de la Clínica La Estancia en Popayán- cuyo diagnóstico fue DCS con o sin anemia megaloblástica.

Aunque ingresaron con una impresión diagnóstica diferente, esta se reconsideró al encontrar anomalías en el cuadro hemático o neurológicas no descritas inicialmente. Los pacientes remitidos por las EPS eran nueve hombres y cinco mujeres, la mitad de procedencia rural. Se obtuvo aprobación del comité de ética del hospital universitario.

En las historias clínicas se buscaron variables diferenciales de este tipo de mielopatías. Además de los datos demográficos y de comorbilidad, se investigaron factores de riesgo para déficit de vitamina B12. Se realizó evaluación clínica de ingreso y evolutiva con énfasis en determinar compromiso cordonal posterior (propiocepción, parestesia, signo de Romberg), marcha, signos piramidales, disfunción esfinteriana, nivel sensitivo y afección de otros niveles del sistema nervioso, como la presencia de polineuropatía (clínica o electrofisiológica). Se obtuvieron niveles de cianocobalamina, volumen corpuscular medio (VCM), reticulocitos, recuento de plaquetas y determinación de hemoglobina y hematocrito, aspirado de medula ósea o biopsia, pruebas de función hepática, virus de inmunodeficiencia (VIH), serología (VDRL), examen del líquido céfalo-raquídeo; endoscopia de vías digestivas altas en algunos casos. Además -pero no en todos los casos- electromiografía y velocidad de conducción nerviosa, escanografía (TAC) cerebral simple (si el paciente tenía historia de convulsiones), neuroimágenes de médula espinal (RMNE) y de unión cráneo cervical, para descartar patologías compresivas o expansivas (18). Los pacientes fueron tratados y seguidos por un período de entre 30 y 60 días inicialmente. Hacemos énfasis en la frecuencia de esta enfermedad en pacientes pobres, curable si se descubre y trata precozmente.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 58.3, con intervalo entre 34 a 80 años. En ninguno de los pacientes se registró consanguinidad. El género

predominante fue el masculino (64.3%). No hubo predominio de rango de edad, la mitad eran menores y la otra mitad, mayores de 60 años; el grupo de edad más afectado fue el de 60 a 69 años (Figura 1).

En la tabla 1 vemos tres pacientes con cifras de hemoglobina y hematocrito normales. Ninguno de ellos había recibido transfusiones. Cinco pacientes mostraron valores de hemoglobina entre 10.3 y 10.9 g/100 ml. Seis pacientes dieron valores de hemoglobina entre 4.7 a 7.8. El VCM estuvo por debajo de 100fl en dos pacientes que no mostraron anemia, los doce pacientes restantes tenían entre 101 a 130.2 fl. El estudio de la sangre periférica mostró las alteraciones que usualmente describen los investigadores del tema, pero no se encontraron neutrófilos polisegmentados en los tres pacientes sin anemia. En dos pacientes se encontró trombocitopenia (<100000/mm) otros dos tuvieron >500000/mm, en los demás pacientes los valores oscilaron entre 126000 a 278000/mm. Los reticulocitos estuvieron bajos (0.1% a 0.9%) excepto en un caso con 9.3%, en otro que mostró 2.5% y en otro con valores normales. La dehidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y bilirrubinas estuvieron elevadas en la mayoría de los casos.

El mielograma en cinco pacientes mostró hiperplasia de células megaloblásticas, al igual

que en otros dos en los que se realizó biopsia de médula ósea (Figura 2). Los niveles de vitamina B12 oscilaron entre 50 pg y < de 200 pg –considerados bajos- en trece pacientes. Otro enfermo que había recibido tratamiento reciente, tenía niveles elevados. El VIH y VDRL fueron “no reactivos” en doce pacientes estudiados, con excepción de uno que tuvo serología positiva en niveles 1:1.

Los marcadores buscados fueron clínicos, imagenológicos y de niveles de cianocobalamina. La prueba de Schilling no se hizo, debido a la no disponibilidad de cianocobalamina marcada en los laboratorios clínicos.

Un algoritmo recomendado por el ARUP Institute of Pathology y la Universidad de Utah (www.arupconsult.com) sugiere para el estudio de la anemia megaloblástica y/o de la deficiencia vitamínica un cuadro hemático (hemoglobina y hematocrito bajos, volumen corpuscular medio alto), frotis de sangre periférica con macrocitosis, poiquilocitosis, y neutrófilos hipersegmentados, recuento de reticulocitos bajo. Se sigue con niveles de vitamina B12 (y de folato). Si los primeros están <100 pg/mL se confirma el diagnóstico de deficiencia vitamínica. Si hay niveles normales, se determina el ácido metilmalónico. Si los niveles están altos, es probable que se trate de una deficiencia de folatos.

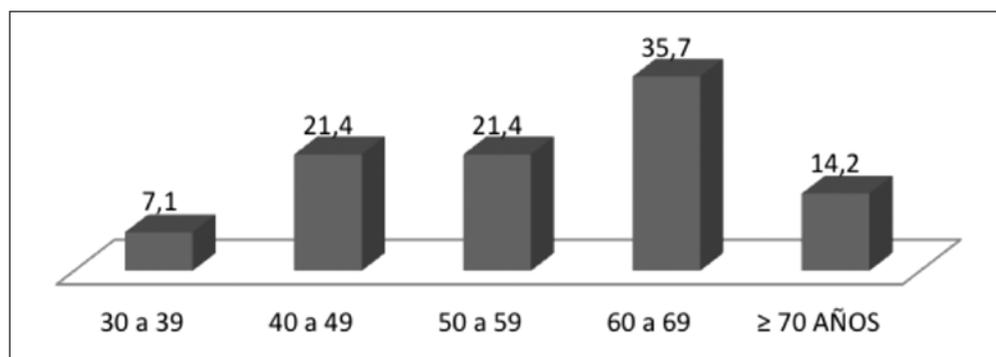


Figura 1. Porcentaje de frecuencia por grupos de edad

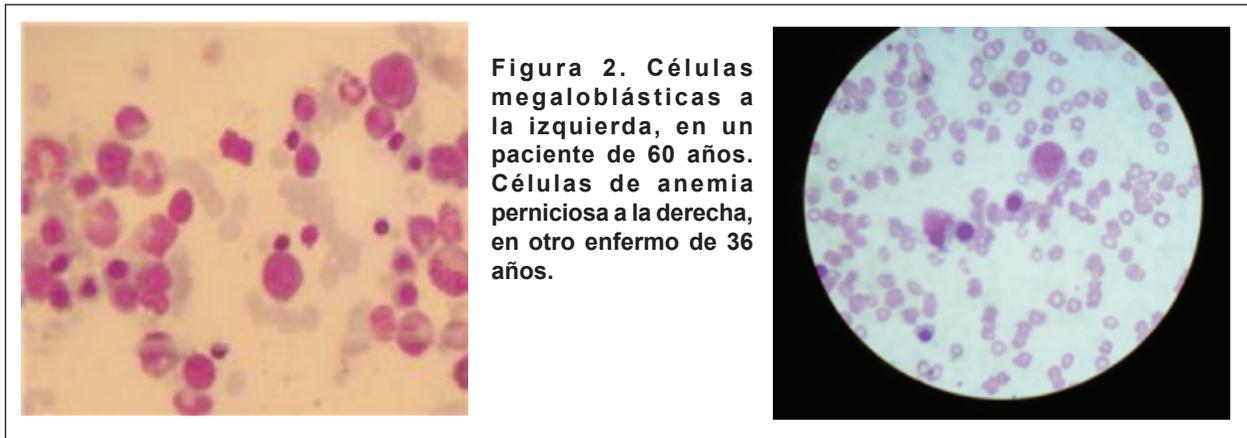


Tabla 1. Características analíticas. Hallazgos de laboratorio

| No. | Hb gr% | Hto % | VCM fl | Macrocitosis | Polisegmentados | Plaquetas | Bilirrubina mgs% | LDH / F.A | Reticulositos | Nivel B12 pg/ml | Medula ósea | Observaciones |
|-----|--------|-------|--------|----------------|-----------------|-----------|---------------------|-------------|---------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------|
| 1 | 10.9 | 33.2 | 115 | ++ | Si | 290.000 | 1.4 | 599/600 | 0.4% | 20 | Células megaló | AA +* |
| 2 | 5.6 | 16.8 | 130.2 | ++ | Si | 224.000 | NR | NR | 0.1% | 950 | NR* | Cirugía gástrica |
| 3 | 10.3 | 30.1 | 128 | +++ | Si | 226.000 | 1.2mg. | 743/NR | 0.1 | 50 | NR* | Cirugía gástrica |
| 4 | 13.2 | 41.6 | 91.2 | Macroplaquetas | No | 180.000 | 0.9 mg. | 667/NR | 2.5% | 50 | NR* | |
| 5 | 14 | 33 | 85.2 | No | No | 282.000 | 1.3 mg. | NR | Normales | <100 | Células megaló | Astasia abasia |
| 6 | 4.7 | 15.6 | 103.3 | ++ | Si | 136.000 | 1.5 mg. | Ca 12.1/770 | | 50 | Células megaló plasmocitos | Lesiones*** osteolíticas |
| 7 | 9.5 | 28.3 | 128 | ++ | Si | 570.000 | 1.6 | 750/420 | 1.9% | 44 | Células megaló | |
| 8 | 6.72 | 19 | 125 | ++ | Si | 126.000 | 0.36 mg. | 520/37 | 0.4 | <100 | Células megaló | Ingresó con DHT* |
| 9 | 4.7 | 13.9 | 123.8 | + | Si | 80.000 | 1.4 mg. | 520/170 | 0.50 | <100 | NR* | Etnia indígena |
| 10 | 7.8 | 28 | 117.9 | + | Si | 699.000 | NR | 706/NR | 0.8 | 120 | Bx Med.ósea Células megaló | |
| 11 | 10.3 | 27.7 | 116 | ++ | Si. | 278.000 | 1.4 | 770/530 | 0.9 | <100 | NR* | Gastrectomía |
| 12 | 10.5 | 27.8 | 105 | +++ | Si | 342.000 | NR | NR | 0.8 | 120 | NR* | |
| 13 | 16.8 | 48.6 | 101 | + | No | 144.000 | 3.17mg Ind. 2.49 | | 0.3 | 148 | NR* | Dx Depresión |
| 14 | 10.3 | 31.3 | 105.4 | ++ | Si | 21.000 | 4.25 Ind. 1.95 | 2.265/5.595 | 9.3 | 50 | Bx Médula ósea Células megaló | Alteración franca de memoria |

*NR: No se realizó. ** Este enfermo había recibido tratamiento con vitamina B12. *** El paciente # 1 tenía lupus e infestación por *Diphyllobotrium latum*. El # 6 presentaba mieloma múltiple, anemia megalobástica, niveles muy bajos de cianocobalamina, lesiones osteolíticas e hipercalcemia. El paciente falleció pero no se pudo practicar autopsia. LDH: normal hasta 230 o hasta 400, según el método utilizado. Fosfatasa alcalina, entre 40 a 306, según el sexo y la temperatura de incubación. AA: Anticuerpos antinucleares. DHT: Difenhidantoinato sódico.

Si se quiere descartar deficiencia de B12, se solicitan niveles de homocisteína. La biopsia de medula se deja para los pacientes con niveles de cianocobalamina y ácido fólico normales. En casos de duda se piden anticuerpos anti-células parietales y anti-factor intrínseco. Finalmente niveles de gastrina, que están elevados en la anemia perniciosa. Determinación de holotranscobalamina, igual de sensible que los niveles de cianocobalamina. Este laboratorio ya no menciona la prueba de Schilling como necesaria.

Del espectro clínico sintomático destacamos que la debilidad se encontró en todos los pacientes, astenia y adinamia en el 93% de nuestros pacientes, alteraciones en la marcha y pérdida de la memoria en un 85%, palidez y parestesias 78 y 71% respectivamente, disnea, alteración mental y

visual en el 64%, cefalea, 50%, síntomas gastrointestinales 48% promedio (14 al 78%). Encontramos convulsiones en un 21%.

Las características clínicas encontradas fueron glositis o lengua en fresa (92%), palidez, alteraciones visuales y de la memoria, signo de Babinski (78%), apalestesia, abatiestesia, ataxia y signo de Romberg en un 71%, hiperreflexia y alteraciones del estado mental (64%), marcha vacilante (50%), hiporreflexia (36%). Compromiso de esfínteres (28%), en pacientes que no presentaban convulsiones. Esplenomegalia (21%). El clonus se presentó en 14%, ptosis del velo del paladar en dos pacientes y astasia-abasia en uno.

Los síntomas y signos pueden verse en porcentajes en las Figuras 3 y 4.

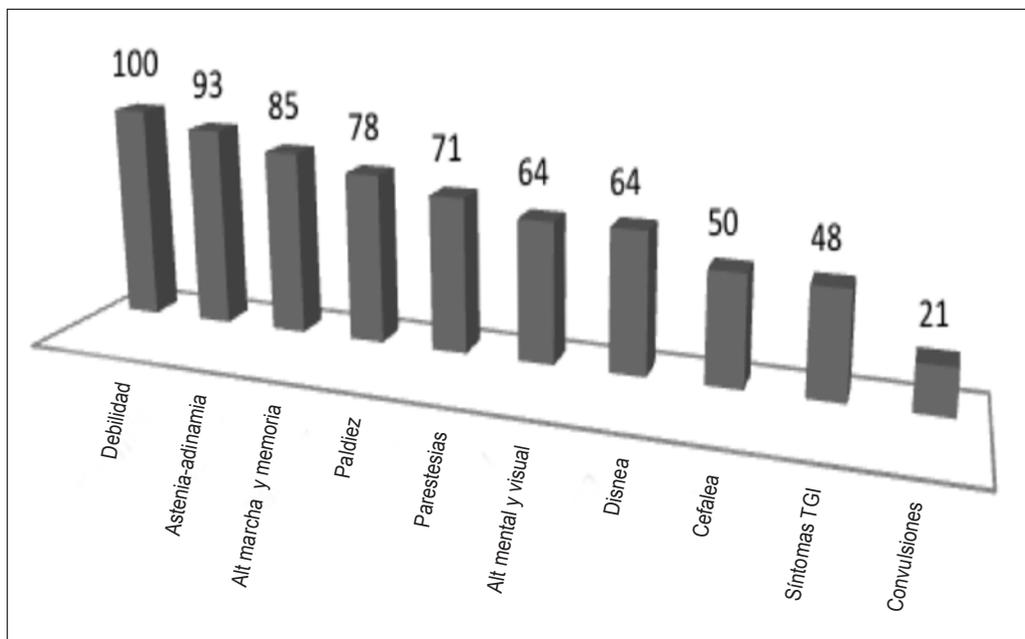


Figura 3. Porcentaje de síntomas y signos

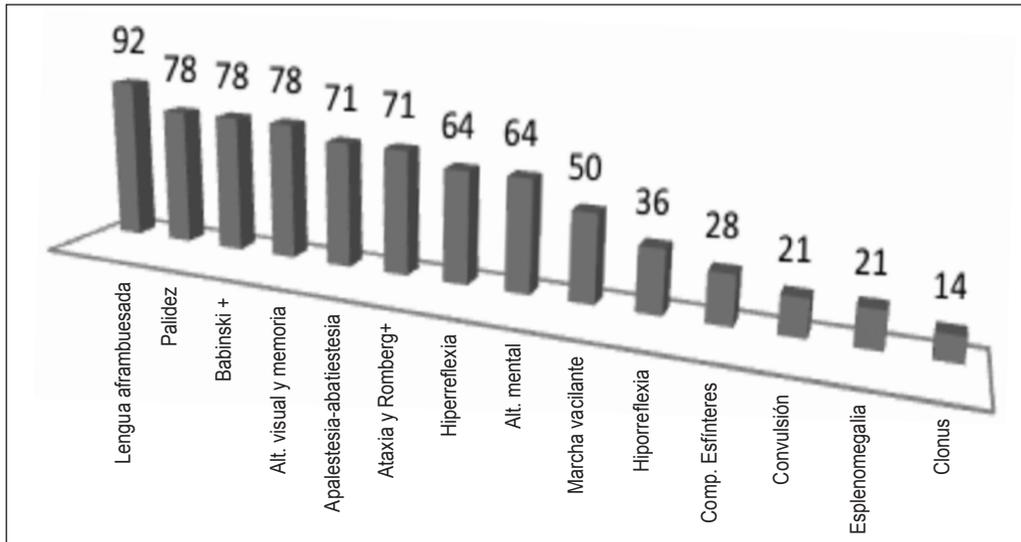


Figura 4. Signos y porcentajes

La figura 5 muestra factores relacionados con la presentación de anemia megaloblástica y DCS con una evaluación neurológica dirigida a estos pacientes. Hallamos un tipo de alimentación parecida a la ingerida por los vegetarianos, con baja o nula ingesta de carne (71.4 %). Las alteraciones digestivas y la desnutrición dan un 57.14%, otros factores como

alcoholismo, gastrectomía, falla hepática y diarrea son de porcentaje mucho menor. El antecedente de pobreza aunado con desnutrición se presentarían prácticamente en un 93% lo cual nos habla de que esta alteración hemato-neuropsiquiátrica tiene una íntima relación con el estado económico y social de nuestras poblaciones.

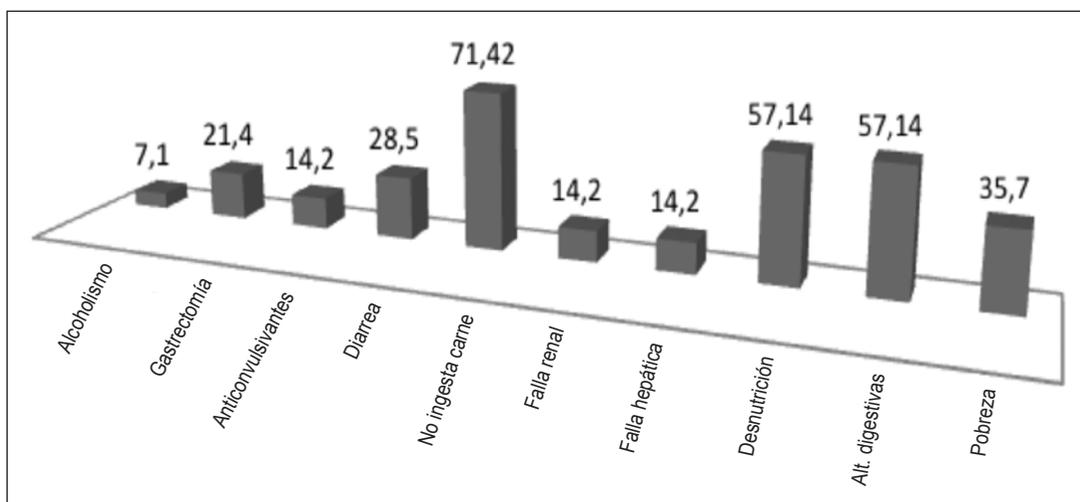


Figura 5. Antecedentes de importancia relacionados con DCS expresados en porcentajes

En la tabla 2 encontramos los métodos o estudios de apoyo diagnóstico que nos permitieron

el diagnóstico de DCS. Particularmente porque en 3 pacientes no existía anemia.

Tabla 2. Estudios adicionales de apoyo diagnóstico

| Pacientes | Velocidad Conducción nerviosa | Endoscopia Digestiva | LCR | TAC / IRMN * (SNC - Médula espinal) |
|-----------|----------------------------------|---|--------|---|
| 1 | Polineuropatía | Gastritis crónica fundus | Normal | Atrofia difusa |
| 2 | NR | Gastritis crónica corpus | NR | Atrofia cerebral |
| 3 | NR | NR | Normal | Atrofia cerebral difusa |
| 4 | Polineuropatía | Gastritis crónica no atrófica múltiple | Normal | NR |
| 5 | NR | Gastritis crónica no atrófica | NR | NR |
| 6 | Latencias prolongadas | NR | Normal | Normales |
| 7 | NR | Gastritis crónica metaplasia intestino | NR | NR |
| 8 | Neuropatía Periférica | Gastritis crónica atrófica generalizada | NR | TAC: Atrofia cerebro IRMN: Secuencia dependiente T2, cordón medular: cambios hiper-intensidad en forma difusa en C4 a C7 y T1 |
| 9 | ----- | Gastritis crónica fundus | NR | -- |
| 10 | Polineuropatía | Gastritis crónica atrófica | Normal | Normal |
| 11 | NR | Gastritis crónica metaplasia intestino | Normal | NR |
| 12 | Polineuropatía | Gastritis crónica atrófica | NR | NR |
| 13 | NR | Gastritis rónica atrófica fundus y corpus | NR | NR |
| 14 | NR | NR | NR | Ecografía Hepatobiliar |

NR: No se realizó. * Tracey J, Schifman F. Magnetic Resonance imaging in cobalamin deficiency. Lancet 1992; 339: 1172-1173 (20).

Hay gran multiplicidad de manifestaciones clínicas que pueden observarse en los pacientes con anemia megaloblástica y/o DSC (Figura 6).

Con base en hallazgos clínicos, niveles bajos de B12 y medios de apoyo, se llegó a un diagnóstico de DSC en los catorce pacientes, secundaria a déficit nutricional de vitamina B12. Las causas de dicha carencia son diversas y no difieren de las que comúnmente citan los diferentes autores, mencionando otras como la relacionada con efectos neurotóxicos del óxido nítrico y la carencia

innata en el transporte de la vitamina B12. En los diferentes casos clínicos de nuestra casuística se conforman varios síndromes que pueden mostrarse con diversas combinaciones de signos y síntomas.

Todos los pacientes de nuestro estudio recibieron vitamina B12 parenteral intramuscular a las dosis recomendadas en forma convencional. En el curso de la primera semana revirtieron las alteraciones hematológicas y también fueron desapareciendo las manifestaciones neuropsiquiátricas, aunque esto no ocurrió en personas con la enfermedad por tiempo prolongado.

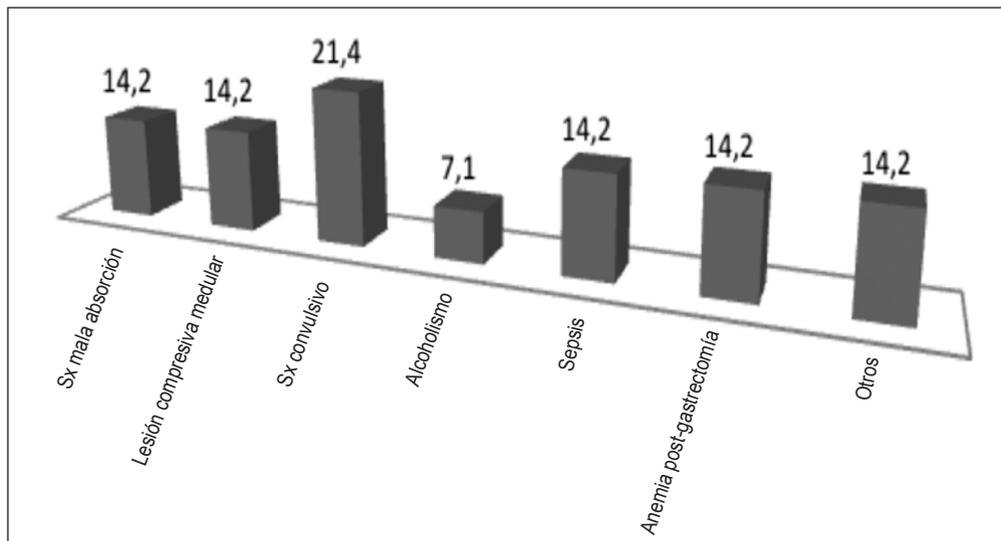


Figura 6. Diagnósticos de ingreso en porcentajes

DISCUSIÓN

Nuestra casuística -observada en un lapso de 7 años- muestra la existencia de varios tipos de pacientes en riesgo de experimentar deficiencia de vitamina B12. En uno de ellos, el alcoholismo avanzado (19) y su estado de pobreza eran de notoriedad impresionante. Es importante que los profesionales de la salud hagan comprender a la comunidad el papel de la vitamina B12 en el normal funcionamiento celular, con énfasis en los efectos de la carencia en el sistema nervioso -central o periférico- porque esto puede llevar a morbilidad discapacitante y aun a mortalidad, por hemorragia cerebral (21-23).

La falta de esta vitamina produce pseudodemencia o locura megaloblástica (24), el paciente se puede invalidar por una marcha severamente vacilante o tambaleante con el sufrimiento de traumas múltiples, la parálisis de las extremidades inferiores puede ser tan avanzada que lleva a la paraplejía

espástica y a otros hallazgos de ominoso pronóstico (22,23). Las alteraciones hematológicas, además de la anemia muestran alteraciones de pancitopenia (25-31). La dehidrogenasa láctica (LDH) aumenta, hay hiperbilirrubinemia con aumento de la bilirrubina directa, vitamina B12 en sangre <200 pg/dL.

La cianocobalamina exige el consumo de alimentos de origen animal, varios autores sugieren que en los adultos las necesidades diarias son 5µg y de 0.4 - 2.4 en adolescentes (30). Se habla que las leguminosas podrían compensar los requerimientos antes anotados, sin embargo la cantidad de cianocobalamina que estas contienen es muy baja (31). Nuestro estudio muestra síntomas y signos neurológicos muy bien caracterizados; un paciente tenía manifestaciones verdaderamente exóticas (astasia-abasia) -consideramos que es único en la literatura médica nacional- demuestra en general que los casos de DCS son complejos, tienen múltiples signos y síntomas en su presentación, y en un momento dado quienes examinamos los pacientes debemos decidir si todos se engloban

en un solo diagnóstico y forman un complejo de una misma causa (32,33).

Anatomopatológicamente se encuentran cambios característicos en la médula espinal, tubo digestivo y sistema nervioso. En la médula espinal hay lesiones precoces como edema en las vainas de mielina y mínimos cambios en los axones en la parte central de los cordones posteriores. En etapas avanzadas los cambios característicos son la vacuolización en la parte media dorsal de la médula y en menor proporción en la médula cervical. A nivel lumbar se comprometen solo los tractos piramidales (34-38). En los aspectos fisiopatológicos se debe considerar que la vitamina B12 y el ácido fólico son coenzimas esenciales para la síntesis de DNA. El déficit de estos nutrientes básicos provoca una inadecuada síntesis de DNA, permaneciendo sin cambios la de RNA y de proteínas, esto trae crecimiento y maduración del citoplasma sin la simultánea maduración nuclear, de éste conocimiento podemos deducir que el déficit de B12 y folatos afecta todas las células que se multiplican, y recambian rápidamente como son: las de la serie mieloide, las del epitelio de las mucosas y las del epitelio gastrointestinal (39). La anemia se debe a eritropoyesis ineficaz y formación de hematíes anormales sensibles a hemólisis, la cual no tiene identificados bien sus mecanismos. En la anemia perniciosa se llega a ver pancitopenia que explica muchas de las complicaciones que puede sufrir un paciente en un momento dado (40). Actualmente se identifican muchos procesos asociados a trastornos autoinmunitarios de las glándulas tiroideas y suprarrenales y aún a neoplasias y síndrome poliendocrino autoinmune (41,42) en un paciente con anemia perniciosa o DCS y efectos neurotóxicos como en el caso del óxido nítrico.

Las manifestaciones de déficit de vitamina B12 en la DCS se presentan básicamente en SNC y periférico a consecuencia de la afectación de dos

sistemas enzimáticos. En el cerebro se afectan estructuras corticales y subcorticales como los registrados en un paciente de nuestra serie con signos extrapiramidales que mejoraron con la prescripción de cianocobalamina (43).

Los síndromes neurológicos son pseudodemencia, encefalopatía con alteración de la esfera mental, neuropatía óptica, mielopatía, neuropatía periférica sensitiva motora y autonómica y síndrome parestésico con pies calientes sin hallazgos neurológicos anormales (44). La DCS suele presentar un inicio insidioso con debilidad, parestesias en manos y pies y alteración de la marcha, a veces evoluciona en forma no sospechada (45). Si bien nosotros encontramos signo de Babinski en la mayor parte de nuestros casos la anormalidad más consistente en la DCS es la alteración de la sensibilidad vibratoria y por consiguiente el signo de Romberg por cuanto existe desmielinización medular en los cordones posteriores y en la vía piramidal. La neuropatía periférica más frecuentemente es axonal y la desmielinizante puede observarse aunque es inusual (37,46). Varios de nuestros pacientes presentaron combinación que mostraba compromiso medular y de nervios periféricos por lo que los reflejos de estimulación muscular se pueden encontrar exaltados, disminuidos o normales (46). La ptosis del velo del paladar la observamos en dos pacientes, asumimos que esta se explica como expresión de compromiso del sistema nervioso periférico. El compromiso de pares craneales en forma aislada puede presentarse. En la tabla 1 presentamos los datos de un colega (caso # 1) quien padeció un cuadro clínico de compromiso del velo del paladar, alteración en la deglución y disartria, coexistiendo con un cuadro de Lupus. Sus niveles de vitamina B12 fueron de 20 pg. Este paciente había permanecido en los Estados Unidos dos meses alimentándose con carne de pescado exclusivamente, se comprobó infestación por *Diphyllobotrium latum* (12).

Las convulsiones fueron motivo de consulta en tres de nuestros pacientes, tal como están referidas en otros estudios (46-48); estas podrían explicarse por la participación de estructuras corticales, las cuales además explicarían las alteraciones cognitivas y de lenguaje por déficit de vitamina B12.

La sintomatología neuropsiquiátrica es muy común y puede ser la única o la inicial manifestación de la enfermedad (10,49-55). Las manifestaciones neurológicas ocurren con enorme frecuencia en ausencia de las manifestaciones hematológicas, tal como ocurrió en 3 pacientes de nuestra serie, en los cuales no existía anemia (50,51) y en dos de los cuales el VCM fue menor de 100fL. La polisegmentación de neutrófilos se relaciona más con el déficit de cianocobalamina que con la misma anemia y la macrocitosis, desaparece entre los 10 a 15 días después de instaurado el tratamiento.

Los niveles séricos normales de vitamina B12 no excluyen el diagnóstico, pues debemos tener presente que muchos pacientes reciben suplementos vitamínicos o también pueden existir alteraciones mieloproliferativas y hepatopatías. La carencia de B12 en los tejidos altera el funcionamiento de las dos reacciones fundamentales en que participa dicha vitamina (la desmetilación de la homocisteína a metionina y la isomerización del metilmalónico-CoA a succinilCoA) y se traduce en una elevación de los niveles de ácido metilmalónico en sangre u orina y/o de homocisteína total plasmática que se normalizan tras la administración de B12 y que están elevados en el 90% de los casos (52). Su determinación es de especial utilidad cuando los niveles de vitamina B12 están entre 200 y 300µg y en aquellos cuyo déficit neurológico es por efecto del óxido nitroso. Muchos autores confían en la prueba sérica de vitamina B12 para valorar el posible déficit de la misma, pero es una prueba poco específica y sensible. Sus niveles pueden disminuir en el embarazo, uso de anticonvulsivantes, anticonceptivos

orales, déficit de transcobalamina, déficit de folato, VIH y mieloma múltiple. Así mismo los niveles están elevados en insuficiencia renal, enfermedad hepática, enfermedad tipo linfoma y como reactante de fase aguda, por esta razón actualmente la prueba se puede considerar sin suficiente sensibilidad y especificidad (34,37).

En el diagnóstico diferencial, cuando se propone el de DCS, debemos plantearnos otras posibilidades. En nuestro medio, estas incluyen:

1. **Tabes Dorsal.** Trastorno de la marcha acompañado de pupila de Argyll Robertson. Dolores lancinantes de cintura o abdomen, que hacen pensar en un cuadro agudo y aun a practicar laparotomías. El VDRL y el FTA, ayudan a definir y confirmar el diagnóstico (48).
2. **Neuropatía Diabética.** Pérdida de sensibilidad periférica y vibratoria. Con frecuencia vemos el pie diabético. En éste tipo de neuropatía el antecedente familiar de diabetes es fundamental. Disponemos actualmente de un medio de diagnóstico que brinda más seguridad para tomar una conducta, nos referimos a la práctica de la hemoglobina glicosilada (A1c) para diagnosticar la diabetes de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA). A1c igual o mayor de 6.5% indica diabetes (56-58).
3. **Deficiencia de Tiamina.** Antecedentes de alcoholismo avanzado, desnutrición, se encuentra con gran frecuencia alteración en la sensibilidad del tipo de abatiestesia y apalestesia. Una triada de trastorno ocular (nistagmo) ataxia en la marcha y alteración mental ayudan a confirmar éste diagnóstico (36,59).
4. **Los signos y síntomas de DCS** pueden presentarse mucho tiempo antes de objetivar en el paciente la anemia (50,55).
5. **Síntomas psíquicos** pueden ser los primeros y preceder por algún tiempo a las otras alteraciones (51,54).

Durante el tratamiento con cianocobalamina se deben siempre hacer determinaciones de niveles séricos de potasio, cuando la deficiencia de B12 es severa, se puede producir una captación masiva de potasio por la médula ósea lo cual lleva a una hipocalemia rápidamente progresiva, siendo esto un riesgo para el paciente que puede llevar a la muerte súbita (56). Los reticulocitos después de iniciar el tratamiento ascienden precozmente de tercero a quinto día, los valores generalmente se normalizan a las tres semanas. Si los reticulocitos están altos estos también disminuyen paulatinamente en un lapso de 20 a 30 días. A medida que se normalizan los reticulocitos se mejora la hemoglobina, en promedio las cifras de hemoglobina están normales a las 6 semanas. En los casos donde existe trombocitopenia o trombocitosis éstas se normalizan en corto período de tiempo.

Durante el tratamiento de la DCS, las alteraciones hematológicas se corrigen por completo, mientras que las alteraciones neuropsiquiátricas en una gran mayoría de casos son reversibles (60). En pacientes gastrectomizados o con cirugía gástrica para otros fines terapéuticos, si existiesen además síntomas de mala absorción se debe recomendar la administración profiláctica de 1000pg cada mes, durante los primeros tres meses y luego cada tres meses. En muchas oportunidades esto no se le advierte al paciente sometido a cirugía gástrica, y posteriormente el paciente desarrolla trastornos en la marcha que se confunden con situaciones clínicas diferentes a la DCS.

Aunque el paciente reciba tratamiento, si la identificación del cuadro clínico se hace tardíamente, algunas alteraciones neurológicas pueden mejorar, pero existen muchos casos en los cuales el compromiso de la sensibilidad propioceptiva y la vía piramidal no lo hacen.

En cuanto a la prueba de Schilling, su valor real no es absoluto pues hay muchas interferencias intracelulares (59). La prueba tiene varias fases, en las que la medición de vitamina B12 radiactiva se hace en orina de 24 horas. En la primera fase, al paciente se le da vitamina B12 marcada y una hora después se le administra cianocobalamina parenteral. Un resultado normal será cuando se detecta al menos 5% de vitamina B12 radiactiva en la orina. Menos de este porcentaje se considerará bajo, por lo que se procederá a la segunda fase, en la que la cianocobalamina marcada se administra con factor intrínseco. La normalización de la prueba indicará anemia perniciosa (por falta de factor intrínseco), lo que ocurre en el proceso autoinmune y en general por falta de células parietales. Si en ambas fases los resultados son bajos, se trata de una deficiencia de cianocobalamina por malabsorción de esta. Muchos laboratorios clínicos han dejado de hacer esta prueba, ya que la producción de radioisótopos de cobalto y de vitamina B12 marcada se ha reducido notoriamente. Esta prueba puede omitirse sin daño para el paciente, siempre y cuando se le trate con suplencia vitamínica.

Los pacientes con deficiencia de vitamina B12 o anemia perniciosa requieren un seguimiento continuo con intervalos de cada mes por un año. Cada 6 meses se debe hacer un estudio hematológico completo. La dosis de mantenimiento de B12 debe ser por tiempo prolongado o aun por todo el resto de la vida (60), recordemos además que puede existir DCS con nivel sérico de vitamina B12 normal (61).

Hay que destacar la importancia de practicar el examen neurológico en todo paciente con anemia megaloblástica. El déficit de vitamina B12, puede presentarse con cuadros clínicos exóticos, como en el caso de nuestro paciente con astasia abasia. Uno de nuestros pacientes presentó D. latum y otro mieloma múltiple. Esta última asociación ha sido

informada en la literatura desde hace varias décadas, y su fisiopatología se refiere al alto consumo de cianocobalamina que ocurre durante la síntesis de las paraproteínas del mieloma. Incluso se considera que estaría contraindicado el tratamiento con la cianocobalamina, ya que estimularía el progreso del cáncer; el mieloma puede también infiltrar la pared gástrica (62).

Se debe sospechar déficit de vitamina B12 en la población expuesta a distintos riesgos como la pobreza, malos hábitos dietéticos, procedimientos quirúrgicos a nivel gástrico y alteraciones neuropsiquiátricas (63-66).

AGRADECIMIENTOS

A Ruby Stella Muñoz Navia, transcriptor de texto y la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Villegas Navarro C, Restrepo Mesa A. Anemia perniciososa en Antioquia. Estudio clínico de 12 pacientes. *Antioquia Méd* 1967; 17: 81-108.
2. Lanska DJ. Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. *Handb Clin Neurol* (Chapter 30). 2010; 95:445-76.
3. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloïsel F, Andrés E. [Update of clinical findings in cobalamin deficiency: personal data and review of the literature]. *Rev Med Interne*. 2007; 28: 225-31.
4. Arai M, Osaka H. Acute leukoencephalopathy possibly induced by phenytoin intoxication in an adult patient with methyl-ene-tetrahydrofolate reductase deficiency. *Epilepsia*. 2011; 52 (7):58-61.
5. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157 (1):33-44.
6. Tripathi AK, Verma SP, Himanshu D. Acute psychosis: a presentation of cyanocobalamin deficiency megaloblastic anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2010; 26:99-100.
7. Jauhar S, Blackett A, Srireddy P, McKenna PJ. Pernicious anaemia presenting as catatonia without signs of anaemia or macrocytosis. *Br J Psychiatry*. 2010; 197:244-5.
8. Kumar S. Vit. B12 deficiency presenting with an acute reversible extrapyramidal syndrome. *Neurol India*. 2004; 52:507-509.
9. Greenfield's Neuropathology. Fourth edition. Vitamin B12 Deficiency 1976. 588-591.
10. Behrens MI, Diaz V, Vásquez C, Donoso A. Demencia por déficit de vitamina B12. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 915-919.
11. Gómez Franco R, Ballesteros LB, Santacruz JG. Presentación de caso. Degeneración Combinada Subaguda. *Universitas Med* 2004; 45: 133-135.
12. Asok C Anthony. Tratado de Medicina Interna. Cecil 23 edición 2009: 1231-1241.
13. Contreras Zúñiga E, Ramírez J, Vallejo RA, Zúñiga LP. Anemia Perniciosa: descripción de un caso clínico. *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23: 83-88.
14. Pétavy-Catala C, Fontès V, Gironet N, Hüttenberger B, Lorette G, Vaillant L. [Clinical manifestations of the mouth revealing Vitamin B12 deficiency before the onset of anemia]. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:191-4.
15. Rosener M, Dichgans J. Severe combined degeneration of the spinal cord after nitrous oxide anaesthesia in a vegetarian. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60: 354-357.
16. Epstein FH, Tohb E, Van Driel A et al. Mechanism of disease, pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1941-1948.
17. Zarranz JJ. Enfermedades Neurológicas Carenciales: Neurología 1ª ed. Madrid; 1998: 824-826.
18. Iwanami H, Tanaka M, Iwakawa H, Takiguti Y, Inukai T. [A case presenting with ataxic gait and dementia due to vitamin B12 deficiency without megaloblastic anemia or subacute combined degeneration of the spinal cord]. *Brain Nerve*. 2011; 63(3):267-9.
19. Romero C, Grammatico D, Cadena A y Col. Alcohólicismo y Mielopatía Combinada por déficit de vitamina B12. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2006; 77: 1092-1093.
20. Tracey J, Schiffman F. Magnetic Resonance imaging in cobalamin deficiency. *Lancet* 1992; 339: 1172-1173.
21. Masoodi I, Kakar A, Byotra SP, Sachdev MK, Hussain S. Hemorrhagic manifestation of megaloblastic anemia: report of two cases and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22:234-235.
22. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, et al. Neurology aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-245.
23. Fraser TN. Cerebral manifestations of Addisonian pernicious anemia. *Lancet*. 1960; 2:258.
24. Regland B, Abrahamsson L, Blennow K, Gottfries CG, Wallin A. Vitamin B12 in CSF: reduced CSF/

- serum B12 ratio in demented men. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 276-281.
25. Petchkrua W, Little JW, Burns SP, Stiens SA, James JJ. Vitamin B12 deficiency in spinal cord injury: a retrospective study. *J Spinal Cord Med*. 2003; 26:116-21.
 26. Bhatnagar SK, Chandra J, Narayan S, Sharma S, Singh V, Dutta AK. Pancytopenia in children: etiological profile. *J Trop Pediatr*. 2005; 51:236-239.
 27. Teplitsky V, Huminer D, Zoldan J, Pitlik S, Shohat M, Mittelman M. Adults. *Med Assoc J*. 2003; 5:868-872.
 28. Ishtiaq O, Baqai HZ, Anwer F, Hussain N. Patterns of pancytopenia patients in a general medical ward and a proposed diagnostic approach. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2004; 16:8-13.
 29. Halfdanarson TR, Walker JA, Litzow MR, Hanson CA. Severe vitamin B12 deficiency resulting in pancytopenia, splenomegaly and leukoerythroblastosis. *J Haematol*. 2008; 80:448-451.
 30. Green R, Kinsella L. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995; 45: 1435-1440.
 31. Cornejo W, González F, Toro M.E, Cabrera D. Degeneración Combinada Subaguda. Descripción de un caso en un niño vegetariano estricto. *Rev Neurol* 2001; 33: 1154-1157.
 32. Sim ek OP, Gönç N, Gümrük F, Cetin M. A child with vitamin B12 deficiency presenting with pancytopenia and hyperpigmentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26:834-836.
 33. Puntambekar P, Basha MM, Zak IT, Madhavan R. Rare sensory and autonomic disturbances associated with vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci*. 2009; 287: 285-287.
 34. Puig A, Mino-Knudson M, Dighe AS. Case 13-2012. A 62-Year-Old Man With Paresthesias, Weight Loss, Jaundice, and Anemia. *N Engl J Med* 2012; 366: 1626-1633.
 35. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949-60.
 36. Berlit P, Ringelstein A, Liebig T. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency. *Neurology* 2004; 63; 592.
 37. Kumar N. Nutritional Neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25:209-255.
 38. Kumar N, Gross J, Ahlskog E. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004; 63; 33-39.
 39. Bradley W. Neuropathies associated with systemic disorders. En: *Neurology in Clinical Practice*. Butterworth-Heinemann, USA. 5th Ed. 2008; 80:2308-2332.
 40. Adams R, Victor M, Ropper A. Diseases of the nervous system due nutritional deficiency, in "Principles of Neurology" 1998: 327-345.
 41. Vuceli V, Stanci V, Ledinsky M, Getaldi B, Sovi D, Dodig J, Grbac L, Gaina P, Rinci G, Carzavec D. Combined megaloblastic and immunohemolytic anemia associated, a case report. *Acta Clin Croat*. 2008; 47:239-43.
 42. Burns RW, Burns TW. Pancytopenia due to vitamin B12 deficiency associated with Graves' disease. *Mod Med*. 1996; 93:368-72.
 43. Nogales-Gaete J et al. Mielopatía por déficit de vitamina B12: caracterización clínica de 11 casos. *Rev Méd Chile*. 2004; 132: 1377-1382.
 44. Dogan M, Ozdemir O, Sal EA, Dogan SZ, Ozdemir P, Cesur Y, Caksen H. Psychotic disorder and extrapyramidal symptoms associated with vitamin B12 and folate deficiency. *J Trop Pediatr*. 2009; 55:205-207.
 45. Al-Shubaili AF, Farah SA, Hussein JM, Trontelj JV, Khurabiet AJ. Axonal and demyelinating neuropathy with reversible proximal conduction block, an unusual feature of vitamin B12 deficiency. *Muscle Nerve*. 1998; 21:1341-3.
 46. De Alvaro Prieto MA, Gil González I, del Río-Hortega Bereciartu J, Aparicio Blanco M. Convulsiones y encefalopatía como manifestaciones iniciales del déficit de cianocobalamina sin cambios hematológicos. *An Med Interna* 1990; 7:34-5.
 47. 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; 65:822-827.
 48. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Tremont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). In: eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Elsevier; 2009: chap 238.
 49. Payinda G, Hansen T. Vitamin B (12) deficiency manifested as psychosis without anemia (Letters). *Am J Psychiatry* 2000; 157: 660-1.
 50. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al. Neuropsychiatric disorders cause by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728.
 51. Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. [Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report]. *Encephale*. 2003; 29:560-5.
 52. Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, Reynolds E. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J* 1980; 281: 1036-38.
 53. Bermúdez Mendoza C, De la Espriella Perdomo M. Manifestaciones Neuropsiquiátricas del déficit de Vitamina B12. *Rev Colomb Psiquiat* 2008; 37: 129-135.
 54. Capdevila AM, Gorjon L, Corredera E, Romero J, Moreno MJ, Escriche D. Degeneración Combinada Subaguda sin anemia. *Rev Neurol*. 2000; 30: 797-799.

55. Marks P, Zukerberg L. Case 30-2.004: A 37-year-old Woman with paresthesias of the Arms and Legs. *N Engl J Med* 2004; 351: 1333-1341.
56. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011; 34:S62-S69.
57. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334
58. Ishiko T, Taguchi T, Takeguchi M, Saito H, Nanri K. Case of Wernicke's encephalopathy and subacute combined degeneration of the spinal cord due to cardiac arrest due to beriberi heart disease. *Brain Nerve* 2009; 61: 1069-1073.
59. Krynycky BR, Zuckier LS. Accuracy of measurement of dual-isotope Schilling test urine samples: a multicenter study. *J Nucl Med*. 1995. 36: 1659-65.
60. Reinoso-Pérez FL, Rivas Pollmar I, Paz Arias R, Hernández Navarro F. Diagnóstico y Tratamiento de Anemias Megaloblásticas. *Medicine* 2008; 10: 1326-1333.
61. Aguirre C, Barreiro G, Cánovas A, Alonso J J, de la Prieta R. Estudio del déficit de cobalaminas en sujetos gastrectomizados y de edad avanzada. *Rev Clin Esp*. 2001; 201:75-80
62. Miramón López J, Ruiz Cantero A, Morales Jiménez J, Lara Fernández A, Hita Pérez J. Un Nuevo caso de asociación de mieloma múltiple y de anemia megaloblástica. *An Med Intern*. 1999; 16: 654-5.
63. Botero JC, Maya C. Degeneración subaguda combinada de cordón espinal posterior secundario a déficit de vitamina B12. Reporte de casos. *Rev CES Med* 2007; 21: 103-109.
64. Winston GP, Jaiser SR. Contribution of spinal MRI for unsuspected cobalamin deficiency in isolated subacute combined degeneration. *Eur J Intern Med* 2008; 19:142-145.
65. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singap Med J* 2008; 49:330-332.
66. Katsuura Y, Takado Y, Koide T, Ishiguro H. Subacute combined degeneration with normal serum vitamin B12 level. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2006; 10:2084-2086.

Fecha de recibido: Noviembre 20 de 2011
Fecha de aprobado: Mayo 31 de 2012

Dirección para correspondencia:
tzamora@unicauca.edu.co.