

REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

Déficit de Vitamina B12 y Degeneración Combinada Subaguda de la Médula Espinal: Presentación de un caso y Revisión de la Literatura

Rocío Carolina García-Santibáñez, MD. Rocío Santibáñez Vásquez, MD. Oscar Del Brutto Perrone, MD.

Hospital Clínica Kennedy
Guayaquil, Ecuador

Resumen

La mielopatía por deficiencia de vitamina B12 es poco frecuente pues, para que ocurra, deberá haber pasado algún tiempo para que los síntomas y signos se presenten, y que no haya reversibilidad de la lesión estructural. Presentamos el caso de un paciente con signos y síntomas que corresponden a una Degeneración Combinada Subaguda de la Médula secundaria a deficiencia de vitamina B12 por una gastritis autoinmune, dejando como secuela una lesión en cordones posteriores de la médula. Se revisa la literatura correspondiente al tema.

Palabras Clave: Degeneración Combinada Subaguda de la Médula, Vitamina B12, Gastritis Autoinmune

Abstract

Myelopathy caused by vitamin B12 deficiency is an uncommon entity, because a long period of time must pass in order to appear its signs and symptoms and for the structural lesion to be irreversible. We present a case of a patient with signs and symptoms suggestive of Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord secondary to autoimmune gastritis with a persistent lesion in the posterior columns of the spinal cord as sequelae. The literature about the topic is reviewed.

Keywords: Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord, Vitamin B12, Autoimmune Gastritis

Introducción

La deficiencia de vitamina B12 lleva a un sinnúmero de consecuencias patológicas de las cuales se destacan principalmente la anemia macrocítica y las manifestaciones neurológicas. El metabolismo de esta vitamina es complejo. Deben cumplirse múltiples pasos para que la absorción sea adecuada. Su almacenamiento es muy amplio y existen reservas para muchos años. Por ello, a pesar de existir múltiples condiciones que afecten su absorción, éstas deben ser crónicas para que se manifieste su deficiencia. La sospecha y detección deben ser oportunas y su tratamiento deberá ser precoz, ya que la reversibilidad de las manifestaciones neurológicas es tiempo-dependiente pudiendo éstas llegar a ser discapacitantes.

La deficiencia de ácido fólico produce las mismas alteraciones hematológicas pero, debido a que las reservas de folato son limitadas, las causas de su deficiencia son de curso más agudo. Es importante no confundir la deficiencia de vitamina B12 con la de folato, pues si un paciente con déficit de vitamina B12 es tratado con folato, la anemia se corregirá pero las manifestaciones neurológicas progresarán.

Caso Clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 68 años de edad con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, hipotiroidismo y psoriasis que acude a la consulta por presentar dificultad para caminar, pérdida de equilibrio, sensación de opresión en antebrazos y piernas, parestesias en las manos y pies y dificultad para abotonarse la camisa o subir cierres de los pantalones, de 4 meses de evolución. Al examen físico se encontró su estado mental normal; pares craneales normales; fuerza muscular proximal de 5/5 y cuadriparesia distal de 4/5; hiporreflexia miotática generalizada; postura distónica y movimientos pseudoatetósicos al extender los brazos hacia adelante y cerrar los ojos (Figura 1); disminución de la sensibilidad vibratoria y posicional en las cuatro extremidades; sensibilidad táctil, térmica y dolorosa normales; función cerebelosa normal; presencia de signo de Romberg y marcha atáxica.

Los exámenes de laboratorio mostraron anemia macrocítica con una hemoglobina de 9.4 g, hematocrito de 29.5%, volumen corpuscular medio aumentado (112 fl.), hemoglobina corpuscular media aumentada (36 pg.) y reticulocitos normales. Los niveles de ácido fólico fueron normales (11.6 ng/ml). Los niveles de vitamina B12 se encontraron disminuidos, siendo el valor 44 pg/ml (valores normales 193-982 pg/ml). Los anticuerpos anti-células parietales se encontraron positivos con un valor de 52.48 u/ml (siendo positivo un valor mayor a 25).

La biopsia de médula ósea mostró disminución de los depósitos de hierro con arquitectura histológica conservada.

Se realizó velocidad de conducción nerviosa la cual mostró latencias motoras normales de los nervios mediano, cubital, peroneales comunes y tibiales posteriores. Latencias sensitivas normales de los nervios mediano, cubital, peroneales superficiales y surales. La electromiografía de los músculos tibial anterior, gemelo y recto femoral fue normal. Se descartó compromiso de nervio periférico.



Figura 1. Postura distónica y movimientos pseudoatetósicos debidos a la ataxia sensorial.

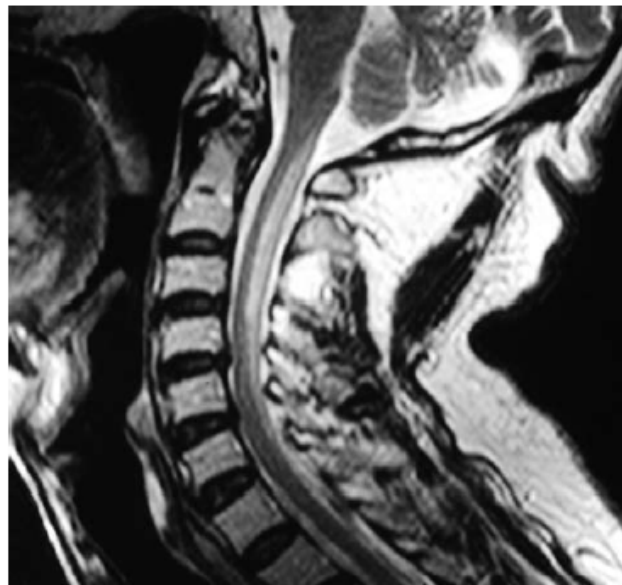


Figura 2. Resonancia Magnética Cervical (T2), corte sagital. Hiperintensidad de cordones posteriores (al momento del diagnóstico)

Se realizó una resonancia magnética de columna cervical que mostró -en las secuencias potenciadas en T2- hiperintensidad de los cordones posteriores de la médula en los segmentos C1 a C6 (Figuras 2 y 3). La resonancia magnética de cerebro mostró mínimas hiperintensidades subcorticales, moderado aumento del tamaño ventricular y espacios subaracnoideos. Se llegó al diagnóstico de Degeneración Combinada Subaguda de la Médula Espinal.

Se empezó el tratamiento con vitamina B12 intramuscular. Luego de una semana, se hizo un seguimiento de los parámetros hematológicos, encontrándose aún anemia macrocítica y una reticulocitosis del 5.19% (valores normales de 0.5-2%).

A los dos meses del tratamiento se normalizaron los parámetros hematológicos siendo la hemoglobina de 13 g, el hematocrito de 41% y el volumen corpuscular medio de 113 fl.

Después de alrededor de cuatro meses de tratamiento se empezó a observar una mejoría en la marcha y fuerza muscular, sin embargo las parestesias persistieron.

Luego de un año de tratamiento los parámetros hematológicos permanecen normales y una nueva medición de vitamina B12 es de 486 pg/ml. Se realizó una nueva resonancia magnética de columna la cual no mostrócambios en la intensidad de las lesiones encontradas al momento del diagnóstico (Figura 4). El paciente ya no presenta debilidad muscular. La sensibilidad vibratoria ha sido recuperada en su mayoría, no así la posicional. La marcha también ha mejorado sin embargo persisten los los síntomas sensitivos de afección de fibras grandes y, en menor intensidad la postura distónica de las manos.

Cianocobalamina o Vitamina B12

Generalidades

La vitamina B12 se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos de origen animal principalmente las carnes, leche, huevos, entre otros. Los alimentos mas ricos en vitamina B12 son el hígado, los crustáceos y ciertos pescados. No se encuentra en los vegetales, a excepción de las legumbres, las cuales poseen cantidad suficiente para que los vegetarianos no presenten deficiencia nutricional.1,2

La cianocobalamina de la dieta, es disociada de las proteínas gracias al ácido clorhídrico y pepsina secretadas por el estómago; posteriormente se une a proteínas-R secretadas por las glándulas salivales y mucosa gástrica. Una vez que llega a un medio alcalino, en el duodeno, se disocia de estas proteínas R transportadoras por la acción de las proteasas pancreáticas y se une al factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas. Este complejo de Vitamina B12-Factor intrínseco es internalizado por receptores especializados a nivel del íleo. La vitamina B12 circula en la sangre unida a varias proteínas transportadoras denominadas transcobalaminas las cuales la dirigen al hígado para su almacenamiento y a otros tejidos para cumplir sus funciones metabólicas. El requerimiento diario recomendado para adultos es de 2.4 ug, valor muy pequeño al compararlo con las reservas hepáticas de 2500 ug. Esto explica por qué una deficiencia comienza a manifestarse clínicamente luego de aproximadamente 5 años, ya que las reservas hepáticas son suficientes por este lapso de tiempo.^{1,2}

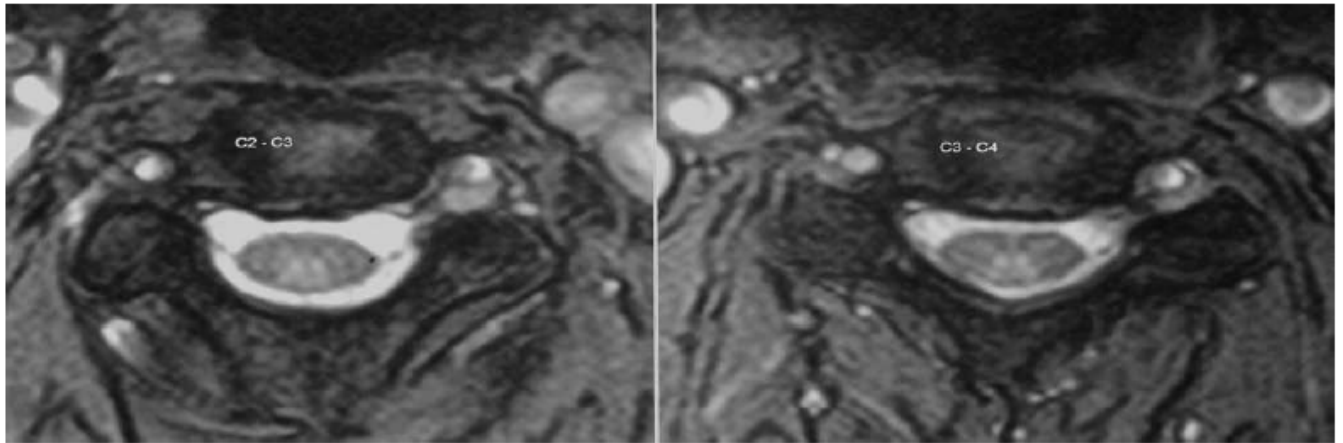


Figura 3. Resonancia Magnética Cervical (T2), corte axial. Hiperintensidad de cordones posteriores, signo de la V invertida (al momento del diagnóstico)

Función y Consecuencias de su Déficit La vitamina B12 existe en dos formas metabólicamente activas: la metilcobalamina y adenosilcobalamina. La metilcobalamina es un cofactor para la producción de metionina la cual participa en reacciones de metilación de fosfolípidos, neurotransmisores y proteínas. Su déficit lleva a la falta de metilación de la Proteína Básica de Mielina y la consecuente vacuolización de la sustancia blanca. Otra función de la metionina es la formación de formiltetrahydrofolato que está involucrado en la síntesis de purinas y pirimidinas; la alteración de la síntesis de ADN afectaría el desarrollo adecuado de las células entre ellas los oligodendrocitos y glóbulos rojos.^{1,3}

La adenosilcobalamina sirve como cofactor en la conversión de metilmalonilCoA a succinilCoA en el proceso de degradación de ácidos grasos impares y aminoácidos ramificados. Cuando hay déficit de vitamina B12 se acumula el metilmalonato y su precursor propionato los cuales son utilizados como sustratos anormales en la síntesis de ácidos grasos. Estos ácidos grasos son posteriormente incorporados en la mielina.^{1,3}

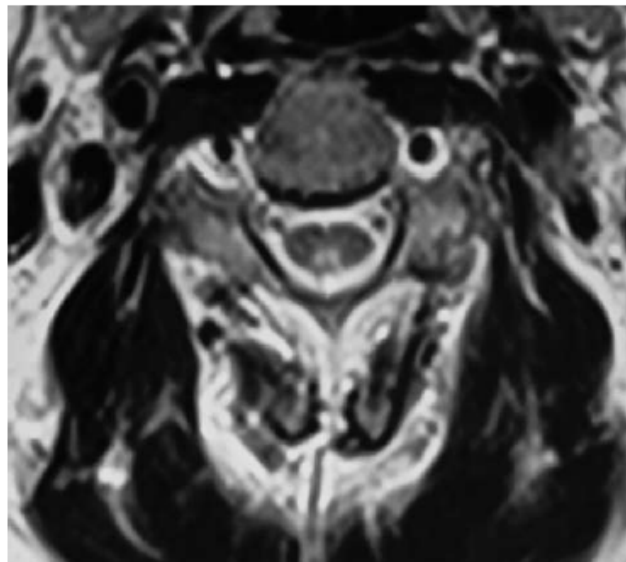


Figura 4. Resonancia Magnética Cervical (T2), corte axial. Hiperintensidad de cordones posteriores (un año después del diagnóstico y de estar recibiendo tratamiento).

Causas de deficiencia de vitamina B12 Como se mencionó anteriormente, las reservas de vitamina B12 son abundantes, por lo que las condiciones que llevan a su deficiencia deben ser de curso crónico.

La causa más común de déficit de cianocobalamina es la anemia perniciosa, enfermedad en la cual hay una destrucción autoinmune de las células parietales del estómago y por lo tanto un déficit de factor intrínseco. Esta enfermedad es más común en personas mayores y su prevalencia aumenta con la edad.

Las demás causas de su déficit se puede inferir con conocer el proceso de absorción. La resección gástrica; la reducción de la producción de ácido mediante inhibidores de bomba o de receptores de histamina tipo 2; enfermedades en el íleo como la enfermedad

de Crohn, el sprue tropical, el sobrecimiento bacteriano, resección quirúrgica; todas estas condiciones afectan uno u otro paso de la absorción de este nutriente.1,3

También se ha asociado a la infestación crónica por *Diphyllobotrium Latum* que altera su absorción así como también al abuso de Oxido Nítrico el cual inactiva a la metilcobalamina en la sangre. En el caso de los vegetarianos estrictos, podría encontrarse una deficiencia pero por lo general es leve y subclínica.1,3

Diagnóstico

La medición de la cianobalamina sérica es la primera prueba que se debe pedir al evaluar un paciente con posible déficit de vitamina B12. Esta prueba es poco específica y sensible, ya que los niveles de cobalamina pueden encontrarse reducidos en el embarazo, con el uso de anticonvulsivos y anticonceptivos orales, cuando existe déficit de transcobalamina, déficit de folato, HIV y mieloma múltiple. Por otro lado, los valores pueden encontrarse falsamente elevados en insuficiencia renal, enfermedad hepática, enfermedades mieloproliferativas y como reactante de fase aguda.1,3

El hemograma muestra anemia macrocítica con un aumento del volumen corpuscular medio de los glóbulos rojos. El frotis de sangre periférica muestra glóbulos rojos ovales y aumentados de tamaño así como también neutrófilos hipersegmentados. Estas alteraciones no están universalmente presentes en los pacientes con déficit de vitamina B12 ya que en un 30% de pacientes las manifestaciones neurológicas pueden preceder a las hematológicas.

El nivel de ácido metilmalónico en sangre y orina se encuentra aumentado debido a que éste no puede ser metabolizado a succinato. Los niveles de homocisteína (precursor de la metionina) también se encuentran elevados.

Una vez determinado que existe un déficit de vitamina B12 se debe buscar la causa. Al ser la anemia perniciosa la causa más común es razonable ordenar primero niveles de anticuerpos anti-células parietales (más sensibles, poco específicos) y anti factor intrínseco (más específicos, poco sensibles). Su presencia combinada con aumento de gastrina e hipoclorhidria aumentan la precisión en el diagnóstico.3,4

Si los resultados de los anticuerpos son negativos se procede a hacer la prueba de Schilling la cual utiliza vitamina B12 intramuscular y oral. La intramuscular se utiliza con la finalidad de saturar todos los receptores en los tejidos del cuerpo y la oral es marcada radioactivamente y medida posteriormente en la orina. Si se encuentra en la orina se llega a la conclusión que el déficit es alimentario, si no se encuentra en la orina el problema es de malabsorción. En caso de malabsorción la prueba se repite con la administración oral de factor intrínseco para diferenciar si el problema es a nivel gástrico (déficit de factor intrínseco) o ileal (absorción).

Degeneración Combinada Subaguda de la Médula Espinal

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones neurológicas del déficit de vitamina B12 incluyen neuropatía periférica (parestias y pérdida sensorial vibratoria y de posición), atrofia óptica, lesiones cerebrales (cambios en el comportamiento, pérdida de memoria, demencia y estupor) y degeneración combinada subaguda de la médula espinal.3,5

La degeneración combinada subaguda de la médula espinal es un término reservado a las lesiones en la médula espinal debido al déficit de vitamina B12.

La primera manifestación es parestias en los miembros inferiores que luego se extienden a las cuatro extremidades. Conforme la enfermedad progresa, la marcha se vuelve inestable y comienza a desarrollarse espasticidad y debilidad principalmente de los miembros inferiores. El fenómeno de Lhermitte es comúnmente reportado por los paciente.s2,6

En el examen físico el hallazgo más común es la pérdida de la vibración, más marcada en los miembros inferiores que en los superiores. La sensación de posición está alterada también. Los signos motores se limitan principalmente a las piernas con debilidad simétrica proximal, espasticidad, hiperreflexia, clonus y respuestas plantares extensoras. La marcha es al inicio atáxica y luego progresa a espástica y atáxica.6 El signo de Romberg se encuentra presente. Los reflejos aquileos pueden encontrarse abolidos en el caso de presentar también una neuropatía periférica.2 Muchas veces es difícil diferenciar los signos y síntomas sensoriales debido a la patología de los cordones posteriores de los signos y síntomas de la neuropatía periférica.7,8

Anatomía Patológica

El signo histológico más temprano es el edema de las vainas de mielina caracterizado por vacuolización intramielínica y separación lamelar. Conforme la degeneración progresa los focos coalescen y progresan a gliosis y pérdida axonal.2,6

Los cambios empiezan en los cordones posteriores a nivel cervical bajo y torácico alto, para luego extenderse craneal y caudalmente así como también hacia los cordones laterales y anteriores.2,6

Diagnóstico

La degeneración combinada subaguda de la médula espinal se diagnostica mediante los hallazgos clínicos, las imágenes y la presencia de déficit de vitamina B12.

El diagnóstico diferencial de procesos asociados a la degeneración de cordones posteriores incluye la ataxia de Friedreich, esclerosis múltiple, tabes dorsalis, toxicidad por cloroquinol, deficiencia de cobre, radiculopatía carcinomatosa, mielopatía vacuolar, toxicidad por organofosforados y vincristina.9,10

En la resonancia magnética, en T1, se puede observar intensidad disminuida y en T2 se observa hiperintensidad de los cordones posteriores con o sin afección de los cordones laterales. El cambio bilateral en la intensidad de los cordones posteriores se conoce también como el signo de la V invertida. Estos hallazgos pueden revertirse si el tratamiento es precoz.9,11

Las velocidades de conducción son normales o equívocas.3 Los potenciales somatosensoriales muestran retardo o ausencia de

conducción. El análisis de líquido cefalorraquídeo es usualmente normal pero en ciertos casos se puede encontrar aumento de proteínas.⁵

Tratamiento

El tratamiento tiene la finalidad de corregir el déficit y repletar las reservas hepáticas. Se administra 1000 ug de cianocobalamina intramuscular diariamente por 1 semana, luego 1000 ug semanales por 1 mes y posteriormente 1000 ug mensuales de por vida si la causa del déficit no puede ser corregida como es el caso de la anemia pernicioso.^{3,4}

La mejoría de los síntomas neurológicos empieza a verse durante los primeros 3 a 6 meses de tratamiento, sin embargo la reversibilidad completa depende de la duración de los síntomas previo al tratamiento. La mayor recuperación se observa cuando los síntomas han estado presentes por menos 3 meses. En el caso de lesiones medulares crónicas la recuperación es incompleta pero se previene la progresión de la enfermedad.^{2,3,5} En ciertos casos la mejoría de las lesiones medulares puede preceder a la mejora clínica.¹²

Las alteraciones hematológicas son completamente reversibles. Los reticulocitos empiezan a elevarse a los 3 días con un pico a los 7 días. Así mismo, a los siete días empiezan a elevarse los glóbulos rojos seguidos de una disminución del volumen corpuscular medio, normalizándose aproximadamente a las 8 semanas. Los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína se normalizan a los 10 días.¹

Bibliografía

1. Kumar N. Nutritional Neuropathies. *Neurol Clin* 2007;25:209–255
2. Zarranz J, Pérez-Concha T. Enfermedades Carenciales. En: Zarranz J. *Neurología*. Elsevier, España. Tercera edición 2003;28:883-884
3. Bradley W. Neuropathies associated with systemic disorders. En: *Neurology in Clinical Practice*. Butterworth- Heinemann, Estados Unidos. Quinta edición 2008;80:2308-2332
4. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forne M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol* 2009 October 7; 15(37): 4644-4652
5. Pfeiffer R. Neurologic Presentations of Gastrointestinal Disease. *Neurol Clin* 2010;28:75–87
6. Ropper A, Brown R. Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. En: *Adams and Victor's Principles of Neurology*. McGraw Hill, Estados Unidos. Octava Edición 2005;41: 992-996
7. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960
8. Cornejo W, González F, Toro M, Cabrera D. Degeneración combinada subaguda. Descripción de un caso en un niño vegetariano estricto. *Rev Neurol* 2001;33:1154-7
9. Grossman R, Yousem D. Enfermedades no degenerativas de la columna vertebral. En: *Neuroradiología*. Editorial Marcan, España. Segunda Edición 2007;17:804-805.
10. Kumar N, Gross J, Ahlskog E. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004;63:33-39
11. Kumar A, Kumar Singh A. Teaching NeuroImage: Inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord . *Neurology* 2009;72:e4
12. Berlit P, Ringelstein A, Liebig T. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency. *Neurology* 2004;63:592