

Mielopatía por déficit de vitamina B12: caracterización clínica de 11 casos

Jorge Nogales-Gaete, Paula Jiménez P, Pía García F, David Sáez M, Rodrigo Aracena C, Jorge González V, Luis Lay-Son R, Eugenio Tenhamm F, Tatiana Figueroa R, Andrea Chávez M, Carolina Oelker B, Luis Vega M.

Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by vitamin B12 deficiency. Report of 11 cases

Background: Subacute combined degeneration is a clinical manifestation of vitamin B12 deficiency, that we observe with unusual frequency. **Aim:** To report a series of eleven patients with subacute combined degeneration. **Patients and methods:** Retrospective analysis of 11 patients hospitalized in a public hospital in Santiago, between March 2001 and February 2003. All had a myelopathy of more than three weeks of evolution with serum vitamin B12 levels of less than 200 pg/ml. **Results:** A risk factor was identified in 10 cases and the most common was an age over 60 years old. The main presenting symptom was the presence of paresthesias. On admission, sphincter dysfunction, posterior column and pyramidal syndromes coexisted in nine patients. A level of sensitive deficit was detected in six. Ten patients had macrocytosis and eight were anemic. Serum vitamin B12 was measured in ten and in nine, it was below 200 pg/ml. The mean lapse between onset of symptoms and treatment was eight months. All received intramuscular vitamin B12 in doses on 1,000 to 10,000 IU/day. Sphincter dysfunction and proprioception were the first symptoms to improve. **Conclusions:** Subacute combined degeneration must be suspected in patients older than 60 years with a subacute myelopathic syndrome and low serum vitamin B12 levels (Rev Méd Chile 2004; 132: 1377-82).

(Key Words: Myelitis; Spinal cord diseases; Vitamin B12)

Recibido el 16 de marzo, 2004. Aceptado el 2 de septiembre, 2004.

Servicio de Neurología, Hospital Barros Luco Trudeau, y Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

La deficiencia de vitamina B12 (cobalamina), puede generar mielopatía, neuropatía periférica, deterioro cognitivo y atrofia óptica. Se denomina degeneración combinada subaguda (DCS) a la mielopatía por déficit de vitamina B12. Topográficamente,

el compromiso afecta a los cordones posteriores o póstero-laterales de la médula espinal, principalmente en el segmento cérvico-dorsal. Clínicamente, se caracteriza por disestesias simétricas, alteraciones de la sensibilidad posicional y vibratoria y, en estados avanzados, tetraparesia o paraparesia espástica^{1,2}. En la neuropatología se

Correspondencia a: Jorge Nogales-Gaete. Almirante Pastene 249, Providencia. E mail: jnogales@ctc-mundo.net

encuentra desmielinización con degeneración vacuolar en los segmentos aludidos y posteriormente gliosis.

Nuestro objetivo es alertar sobre el aumento en el número de casos observados de DCS en un mismo centro, de uno en los 5 años previos al estudio, a 11 en estos dos últimos años. Por otro lado, nos ha llamado la atención la reciente publicación de un caso nacional de demencia por déficit de vitamina B12, lo que también es muy poco frecuente³.

PACIENTES Y MÉTODO

Presentamos un estudio retrospectivo descriptivo de los 11 pacientes hospitalizados en nuestro Servicio, entre marzo de 2001 y febrero de 2003, con diagnóstico de egreso de DCS.

En ausencia de criterios internacionales de certeza diagnóstica, definimos como DCS la situación de mielopatía de 3 ó más semanas de evolución, con niveles séricos de B12 <200 pg/ml, una vez descartada otra causa que explicara el cuadro clínico. Dos casos no cumplían con el criterio del nivel de cobalamina, en ambos no obtuvimos una mejor explicación y además presentaron una clara respuesta a tratamiento. El caso 1 presentó niveles de cobalamina sobre 200 pg/ml, pero ya había recibido vitamina B12, su estudio de resonancia magnética (RM) fue concordante con DCS. En el caso 7 no se pudo disponer oportunamente de la medición de cobalamina, fueron excluidas otras etiologías mediante tomografía axial computada (TAC) de columna y médula y estudio líquido cefalorraquídeo (LCR).

Se revisaron en las fichas clínicas aquellas variables que en nuestra opinión constituyen el marco de diagnóstico diferencial en este tipo de mielopatías: Datos generales: edad, género, y comorbilidad. Factores de riesgo para déficit de vitamina B12: déficit de aporte: régimen vegetariano, hipoalimentación; Trastornos de la absorción: gastritis crónica atrófica, presencia de anticuerpos anti-células parietales o factor intrínseco, trastornos de íleon terminal; Por competencia: parasitosis intestinal, fármacos (bloqueadores H₂, inhibidores de bomba de protones, anticonvulsivantes, etc.); Por factores múltiples: edad avanzada (>60 años); Otros: óxido nitroso.

Se realizó evaluación clínica de ingreso y evolutiva con énfasis en determinar compromiso: cordonal posterior (propiocepción, parestesia, Romberg), marcha, signos piramidales, disfunción esfinteriana, nivel sensitivo y afección de otros niveles del sistema nervioso, como la presencia de polineuropatía (clínica o electrofisiológica) o alteración de las funciones encefálicas superiores objetivadas por Minimental test de Folstein⁴.

Laboratorio. Exámenes para definir el déficit de cobalamina: nivel sérico de vitamina B12, hemograma completo. Exámenes para descartar otras posibles etiologías de mielopatía subaguda: VIH, VDRL y HTLV-1 en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), citoquímico y electroforesis de proteínas en LCR (gamapatías monoclonales). Además de estudio imagenológico de columna mediante TAC o RM empleados con el objetivo de descartar patología expansiva o compresiva.

Tratamiento realizado: latencia entre el inicio de los síntomas y el inicio del mismo, dosis, vía de administración, duración, respuesta a éste expresada por el examen neurológico de egreso.

RESULTADOS

Las características generales de los pacientes y factores de riesgo encontrados se exponen en la Tabla 1.

El motivo de consulta principal, como síntoma aislado, fueron las parestesias de extremidades inferiores (30%), seguido de marcha atáxica y paraparesia, con 20% cada una. En los pacientes restantes, se presentaron combinaciones de síntomas.

El tiempo aproximado entre el inicio del cuadro y el primer examen neurológico fue de 7 meses en promedio (fluctuando desde 1 a 24 meses).

El examen neurológico de ingreso se resume en la Tabla 2, destacando la coexistencia de un síndrome piramidal, cordonal posterior y alteración esfinteriana en 9/11 pacientes. Se encontraron alteraciones cognitivas, objetivadas por Minimental test de Folstein (<24 puntos) en 4 pacientes, con un promedio de 22/30 puntos. En 6/11 pacientes se pesquió un nivel sensitivo, encontrándose en 4 de ellos a nivel torácico (T4-T10).

Tabla 1. Características de los pacientes y factores de riesgo encontrados en nuestra serie.

Características y factores de riesgo	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Total
Edad (años)	26	35	53	58	60	65	69	73	74	78	81	
Género	M	M	F	M	M	M	M	F	F	F	F	
Nivel de B12 (pg/ml)	241,5	99,5	165	<50	<50	60	-	<60	60	60	<60	
Tiempo de evolución de los síntomas (meses)*	4	8	2	4	3	9	4	24	7	24	1	
Edad >60 años					x	x	x	x	x	x	x	7
Gastritis crónica atrófica			x	x	x				x	x		5
Anticuerpos anti células parietales o factor intrínseco	x			x	x						x	4
Régimen vegetariano estricto	x			x								2
Hipoalimentación							x	x				2
Fármacos	x*											1
Enfermedad malabsortiva intestinal	x**											1
Total	4	0	1	3	3	1	2	2	2	2	2	

*: Omeprazol 20 mg/día durante más de 2 años consecutivos.

** : Enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 2. Examen neurológico de ingreso

Clínica	Caso1	Caso2	Caso3	Caso4	Caso5	Caso6	Caso7	Caso8	Caso9	Caso10	Caso11	Total
Síndrome cordonal posterior	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11
Alteración esfinteriana	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	10
Síndrome piramidal		x		x	x	x	x	x	x	x	x	9
Parestesias	x	x	x	x			x	x		x		7
Alt. marcha: no camina		x				x	x	x	x	x	x	7
Nivel sensitivo	x	x		x		x	x				x	6
Trastorno cognitivo				x	x			x	x			4
Alt. Marcha: inestable	x		x	x	x							4
Polineuropatía			x		x							2
Tiempo* (meses)	4	8	2	4	3	9	4	24	7	24	1	

*Tiempo de evolución desde inicio de síntomas al inicio del tratamiento.

En el hemograma de ingreso, 8 pacientes tenían anemia moderada; dos de los casos que no la tenían presentaban macrocitosis y sólo un paciente tenía hematocrito y volumen corpuscular medio (VCM) normales, con el antecedente de haber recibido previamente aporte de ácido fólico durante 2 años por una anemia hemolítica autoinmune. Nueve pacientes tenían un VCM mayor a 111 fl. El paciente que presentaba niveles plasmáticos en rango normal bajo de vitamina B12 (241 pg/ml) tenía el antecedente de haber recibido aporte parenteral de 30.000 UI de vitamina B12 previo a la hospitalización.

Se realizó RM medular en 4 casos, resultando normal en 3 (aun sintomáticos pero con tratamiento). El caso # 1 presentó: hiperseñal simétrica en la región posterior y central de la médula en T2, desde C2 a C7, sin captación de Gadolinio (Figura 1). Los siete restantes tenían TAC de columna, que permitió descartar una causa compresiva extramedular o un aumento de volumen intramedular. La opción entre TAC y RM fue condicionada por la factibilidad económica de acceso al examen.

Dentro del estudio, todos tenían HIV y HTLV-1 en sangre negativos. En los 5 casos, en quienes el diagnóstico diferencial lo ameritaba, se estudió LCR con citoquímico normal, bandas oligoclonales y VDRL negativos.

En todos los casos el tratamiento se realizó con vitamina B12 1.000 a 10.000 UI/día IM por 7 días, luego semanal por un mes e indicación de administración mensual de esta dosis de por vida.

La latencia para el inicio del tratamiento desde el comienzo de los síntomas fue de 8,6 meses en promedio (fluctuando entre 1 y 24 meses). El aspecto clínico que mejoró más precozmente fue la función esfinteriana y la propiocepción (entre 2 y 3 semanas). De los 7 pacientes que al iniciar el tratamiento no deambulaban, 3 demoraron al menos 6 meses en recuperar la marcha. Dos pacientes no mejoraron su marcha durante un año de seguimiento (cuadros de 2 años y 8 meses de evolución, respectivamente).

DISCUSIÓN

Del análisis de datos destaca la presentación de la enfermedad de preferencia en el adulto mayor,



FIGURA 1. Resonancia magnética de médula espinal, corte sagital, secuencia T2. Lesión hiperintensa desde C2 a C7.

grupo con conocida predisposición y la identificación de al menos un factor de riesgo para el desarrollo de esta condición⁵. En los dos pacientes con antecedente de régimen vegetariano estricto (durante 6 meses y 2 años respectivamente), éste no fue el único factor de riesgo identificable, apareciendo más bien un factor gatillante, incapaz por sí solo de producir un déficit de cobalamina neurológicamente crítico. Esto último podría deberse a las reservas tisulares de vitamina B12 (principalmente hepáticas)⁶.

La clínica de presentación en nuestros casos coincide con lo descrito clásicamente en la literatura, con pequeñas diferencias. Encontramos mayor frecuencia de signos piramidales y compromiso esfinteriano al ingreso, llegando a ser éstos casi tan prevalentes como la clásica signología cordonal posterior^{7,8}. Creemos que este hecho podría relacionarse con lo tardío de la primera consulta de nuestros pacientes. Por otro lado, llama la atención la presencia de un nivel sensiti-

vo en más de la mitad de ellos (en su mayoría torácico), hecho raramente reportado^{7,8}.

Lo deletéreo que resulta el tiempo acumulado de hipovitaminosis^{9,10} fundamenta nuestra conducta de privilegiar el pronto inicio de tratamiento por sobre el estudio completo del caso, disminuyendo eventualmente la posibilidad de encontrar alteraciones en la resonancia magnética¹¹⁻¹³ y de objetivar los bajos niveles séricos de vitamina B12, como ocurrió en uno de nuestros pacientes.

En nuestra serie sólo utilizamos niveles séricos de vitamina B12 como apoyo diagnóstico, ya que la mayoría de nuestros pacientes tenían niveles categóricamente bajos (<200 pg/ml). La detección en sangre de ácido metilmalónico y homocisteína, que juntos tienen una especificidad cercana a 100%¹⁴ se recomienda sólo en casos sintomáticos con niveles séricos de vitamina normal o límite (200-300 pg/ml)¹⁵.

Considerando nuestros casos, actualmente sospechamos una DCS en pacientes mayores con un cuadro de mielopatía de 3 o más semanas de

evolución, que presenten o no otros factores de riesgo, con macrocitosis al hemograma, asociado a demostración por laboratorio de déficit sérico o tisular de vitamina B12⁵ y confirmamos el diagnóstico por la exclusión de otra mejor explicación.

Nos llama la atención la asociación, al menos temporal, entre el aumento de casos observados y el inicio del programa de suplementación de la harina con ácido fólico (2,2 mg/kilo) iniciada en enero de 2000 en Chile¹⁶. Compartimos una antigua inquietud, retomada en recientes publicaciones¹⁷⁻²⁰, si el suplemento de ácido fólico podría retardar el diagnóstico de déficit de B12, mediante la normalización relativa del hemograma, permitiendo la evolución de la hipovitaminosis a estadios más avanzados con alteraciones neurológicas. Atendiendo a esta potencial situación, la autoridad sanitaria debería organizar un estudio formal al respecto, o en su defecto, canalizar centralmente un registro de notificación obligatoria de casos de alteraciones neurológicas centrales atribuibles a déficit de vitamina B12.

REFERENCIAS

1. SO YT, SIMON RP. Deficiency diseases of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD eds. *Neurology in Clinical Practice*. 3th ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000; 1495-9.
2. ZARRANZ JJ. Enfermedades neurológicas carenciales. En: Zarranz JJ, ed. *Neurología*. 1ª ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998; 824-6.
3. BEHRENS MI, DIAZ V, VÁSQUEZ C, DONOSO A. Demencia por déficit de vitamina B12. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 915-9.
4. FOLSTEIN FM, FOLSTEIN SE, McHUGH P. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychol* 1975; 12: 189-98.
5. GREEN R, KINSELLA L. Current concepts in the diagnosis of Cobalamin deficiency. *Neurology* 1995; 45: 1435-40.
6. JACOBS P, WOOD L. Hematology of malnutrition. Part two: Vitamin B12. Biologic Importance. *Dis Mon* 2003; 49: 636-45.
7. STABLER SP, ALLEN RH, LINDENBAUM J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-81.
8. 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.
9. DHARMARAJAN TS, NORKUS EP. Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications. *Postgrad Med* 2001; 110: 99-105.
10. STABLER SP. Vitamin B12 deficiency in older people: Improving diagnosis and preventing disability. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1318-24.
11. LARNER A, ZEMAN A, ALLEN C. MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 99-101.
12. LOCATELLI E, LAURENO R, BALLARD P, MARK AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 60-2.

13. BASSI SS, BULUNDWE KK, GREEFF GP, LABUSCAGNE JH, GLEDHILL RF. MRI of the spinal cord in myelopathy complicating vitamin B12 deficiency: two additional cases and a review of the literature. *Neuroradiology* 1999; 41: 271-4.
14. AGUIRRE C. Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B12. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 457-8.
15. CARMEL R, GREEN R, ROSENBLATT DS, WATKINS D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology* 2003; 62-81.
16. HERTRAMPF E, CORTÉS F, ERICKSON D, CAYAZZO M, FREIRE W, BAILEY L ET AL. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in woman of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133: 3166-9.
17. WHARTON B, BOOTH I. Fortification of flour with folic acid. *BMJ* 2001; 323: 1198-9.
18. REYNOLDS E. Fortification of flour with folic acid. Fortification has several potential risks. *BMJ* 2002; 324: 918.
19. REYNOLDS EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 567-71.
20. HIRSCH S, DE LA MAZA P, BARRERA G, GATTÁS V, PETERMAN M, BUNOUT D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132: 289-91.