

Deficiencia de vitamina B 12: una presentación atípica

(Vitamin B12 deficiency: an atypical presentation)

Katherine Bolaños-Barrantes y Daniela Mora-Figueroa, María-Paz León-Bratti

Resumen

La importancia de la detección de la deficiencia de vitamina B12 radica en que es una causa reversible de fallo de medula ósea y desmielinización del sistema nervioso. Se puede presentar en hallazgos de laboratorio con datos de hemólisis con recuento reticulocitario disminuido, a diferencia otras formas de anemia hemolítica. La degeneración combinada subaguda medular es una manifestación atípica de la deficiencia de cobalamina; se trata de un proceso desmielinizante asociado a muerte neuronal, que se manifiesta en individuos con niveles muy bajos de esta vitamina y con síntomas inicialmente neurológicos, como parestesias en extremidades y debilidad generalizada.

Se reporta el caso de una paciente femenina de 35 años, con hemólisis asociada a bicitopenia, manejada con altas dosis de esteroides sin mejoría clínica, que luego consultó por cuadro de 2 meses de evolución de parestesias e inestabilidad de la marcha. Al examen físico se documentó marcha atáxica, Romberg positivo y estudios de laboratorio que revelaron anemia megaloblástica con datos de hemólisis y reticulocitos disminuidos.

Descriptor: deficiencia, vitamina B12, cobalamina, degeneración combinada subaguda medular, anemia, pancitopenia, neuropatía.

Abstract

Vitamin B12 deficiency it's a reversible cause of bone marrow failure and is associated with demyelination of the nervous system, it's important to make the diagnosis correctly and early to prevent irreversible damage. It can present with laboratory findings suggestive of hemolysis with decreased reticulocyte count unlike other forms of hemolytic anemia. The combined subacute marrow degeneration is an atypical manifestation of cobalamin deficiency, it's a demyelinating process associated with neuronal death that occurs with very low levels of this vitamin, the initial manifestations are neurological symptoms like paresthesia in limbs and generalized weakness.

This case report analyzes a 35-year-old female with a recent diagnosis of Evans syndrome, due to the presence of hemolysis. Now she comes with a medical record of 2-month presenting with paresthesias and gait instability. The physical examination documented ataxic gait, positive Romberg sign and laboratory findings that reveal macrocytic anemia and hemolysis data with decreased reticulocytes count.

Keywords: deficiency, vitamin B12, cobalamin, medular subacute combined degeneration, anemia, pancitopenia, neuropathy.

Fecha recibido: 21 de febrero 2019

Fecha aprobado: 05 de setiembre 2019

Trabajo realizado y afiliación de los autores: Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

Abreviaturas: cobalamina, Cbl; degeneración combinada subaguda medular, DCSM; anemia megaloblástica, AM.
✉ mleonhm@ccss.sa.cr

La cobalamina (Cbl) o vitamina B12 pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles, es una coenzima importante en la síntesis de ADN y de lípidos neuronales, esencial para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso y la hematopoyesis, por lo que su nivel bajo puede ocasionar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre estas la más común, la anemia megaloblástica (AM).

Los requerimientos mínimos diarios de vitamina B12 oscilan alrededor de los 2 µg, cantidad completamente cubierta por una alimentación mixta normal que contenga entre 5 y 30 µg de Cbl, de los que se absorben de 1 a 5 µg. Las reservas totales de cobalamina (2-5 mg, cerca de 1 mg en el hígado) son mucho mayores que los requerimientos diarios.¹

El cuerpo humano no es capaz de sintetizar la Cbl, por lo que debe obtenerse de la dieta. Por lo tanto, resulta fundamental que todo el sistema de absorción se mantenga íntegro; este inicia desde la hidrólisis de la Cbl de su unión a las proteínas de la dieta, su unión y liberación de la haptorrina, seguido de unión al factor intrínseco a nivel duodeno, para finalmente internalizarse en forma de complejo al fijarse con los receptores de cublina ubicados en el borde en cepillo de los enterocitos del íleon terminal.

Solo dos reacciones enzimáticas dependen de B12 en humanos, que son la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA y la conversión de homocisteína en metionina; esta última reacción se acompaña de la conversión de metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato, necesaria para una síntesis de ADN eficiente y así importante para la hematopoyesis y la correcta función del sistema nervioso.

La deficiencia de B12 es común, y las manifestaciones clínicamente más relevantes asociadas son neurológicas y hematológicas. A continuación se presenta un caso de un paciente joven con manifestaciones neurológicas y hematológicas graves, por deficiencia de vitamina B12, sin una causa evidente, con

el fin de llamar la atención de esta patología para promover la sospecha y lograr diagnósticos más tempranos.

Presentación del caso

Paciente femenina de 35 años, quien se había presentado un año previo con datos de hemólisis y bicitopenia. Se estableció como diagnóstico un síndrome de Evans y se inició tratamiento crónico con azatrioprina 100mg cada día, ácido fólico 5mg cada día y prednisona 50 mg diarios. Tres meses antes de su presentación actual estuvo hospitalizada por una crisis de hemólisis, la cual se complicó con una bacteremia por *E coli*, y a pesar de encontrarse con dosis elevadas de esteroides, persistía con anemia severa y con crisis de hemólisis.

En septiembre de 2018, consulta al Servicio de Emergencias del Hospital México, CCSS, por cuadro de 2 meses de evolución de parestesias y disestesias, inicialmente en miembros superiores que luego progresó a miembros inferiores. Asociaba astenia, adinamia y dificultad para la marcha con pérdida de equilibrio, la cual había sido progresiva. A su ingreso al examen físico se encontró con presión arterial de 121/91 mmHg, frecuencia cardíaca de 114 latidos por minuto, saturación de oxígeno en un 95 % aire ambiente; se documenta marcha atáxica y signo de Romberg positivo, sin alteración de pares craneales, con fuerza muscular 5/5 en todos los miembros y con reflejos osteotendinosos normales (++).

Los exámenes de laboratorio (Cuadro 1) mostraron una anemia macrocítica con una hemoglobina en 3,8 g/dL, hematocrito en el 12,1 %, volumen corpuscular medio aumentado en 109 fL, hemoglobina corpuscular media en 35,1 pg, con reticulocitos del 1,2 %.

Dada la presencia de alteraciones neurológicas y hematológicas con volumen corpuscular medio aumentado, se sospechó como posibilidad un déficit de vitamina B12, por lo que se pidieron los niveles de esta. Revisando internamientos

Cuadro 1. Resultados de laboratorio seriados del caso, 14 de julio - 5 de noviembre, 2018				
	14 julio	15 octubre	24 octubre	5 noviembre
Hemoglobina (g/dL)	3,6	3,8	11,2	12,3
VCM (fL)	960	109	104	100
HCM (pg)	30,5	35	30,0	30,1
Plaquetas (/uL)	23000	96000	481000	197 000
Bilirrubina total (mg/dL)	3,0	2,94	1,01	0,83
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,6	0,49	0,18	0,16
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	2,4	2,45	0,83	0,67
Deshidrogenasa láctica (IU/L)	5010	2559	497	308
Vitamina B12 (pmg/dL)	8	192	---	---
Ácido fólico (ng/mL)	---	17	---	---

anteriores, se encontró que en examen realizado el 14 /07/18 el nivel de vitamina B12 en 8 mgdl.

Al revisar los datos de laboratorios previos desde noviembre de 2017, se observó que al momento de hacerle a la paciente el diagnóstico de síndrome de Evans, tenía un volumen corpuscular medio de 117, con laboratorios que sugerían anemia hemolítica, con prueba de Coombs negativa.

Se le realizaron potenciales evocados somatosensoriales (Cuadro 2), los cuales documentaron una lesión de cordones posteriores hasta corteza parietal somestésica de los miembros inferiores. Este hallazgo confirma el diagnóstico de degeneración combinada subaguda de médula espinal (DCSM).

Dado que la paciente presentó varias crisis de anemia arregenerativa con 3 pruebas de Coombs directo negativas y macrocitosis, se descartó el síndrome de Evans, se suspendió la azatrioprina y se disminuyó progresivamente la dosis de prednisona hasta suspenderla.

Se inició tratamiento sustitutivo con vitamina B12 IM, inicialmente 1000 mcg por día, por una semana; luego 1000 mcg por semana, por 4 semanas, y posteriormente 1000 mcg por mes, de por vida. Sus manifestaciones hematológicas resolvieron con rapidez a las dos semanas. Sin embargo, sus síntomas neurológicos persistieron.

Discusión

La deficiencia de vitamina B12 es una enfermedad cuya frecuencia aumenta con la edad, afecta por igual a hombres y mujeres, y aparece en promedio a los 60 años.¹ Es rara antes de los 30 años, aunque puede observarse anemia megaloblástica en niños menores de 10 años. La paciente de 35 años en cuestión muestra que puede presentarse a cualquier edad.

Tiene una incidencia de 25/100 000, siendo más común en personas de ascendencia africana o europea (4,3 y 4% de prevalencia entre los adultos mayores, respectivamente) que en los de ascendencia asiática, vegetarianos, bebés, madres embarazadas y lactantes.²

Con respecto a la situación de nuestro país, en un estudio publicado en 2007 se reportó que casi un 43 % de la población costarricense presentaba niveles deficientes o marginales de Cbl, lo cual fue sorprendente, ya que se trataba de individuos en edad media aparentemente sanos. Las causas de estos datos aun no

son claras y aunque no se encontró una diferencia significativa, sí se reportó una prevalencia más alta en personas con estatus socioeconómico más bajo, lo cual podría relacionarse con un menor consumo en la dieta de proteína animal, dado su alto costo.³

La deficiencia de Cbl es común y ocurre en pacientes con anemia perniciosa, gastritis atrófica, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, después de la cirugía gastrointestinal, así como en individuos con dietas vegetarianas o veganas estrictas. En los adultos mayores, la deficiencia de Cbl y los niveles subóptimos de Cbl, a menudo obedecen a una malabsorción intestinal.

El caso descrito es de una paciente joven con manifestaciones atípicas y graves, en la que no hay datos en la historia clínica sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal o cirugías, tampoco se trataba de una paciente estrictamente vegetariana. Cabe la posibilidad, por lo tanto, de pensar en la anemia perniciosa como diagnóstico, no obstante, los estudios de anticuerpos contra células parietales resultaron negativos y no se obtuvieron anticuerpos contra el factor intrínseco, porque no se realizan en el país. Por otra parte, tampoco se investigó por malabsorción intestinal ni se ahondó más en datos que sugirieran trastornos alimentarios. La causa de la deficiencia en esta paciente también podría haberse debido a una disminución en el aporte de Cbl en la dieta.

Las manifestaciones clínicamente más relevantes de la deficiencia de vitamina B12 son neurológicas y hematológicas, tal como las presentaba este caso. Se puede presentar como DCSM, además de alteraciones del sistema nervioso periférico y autonómico, las cuales son menos comunes.

El déficit de Cbl puede afectar la médula espinal, el encéfalo, los nervios ópticos y los nervios periféricos. Si bien es cierto se debe hacer la reposición de vitamina B12, una vez ocurrida la mielopatía esta es irreversible. La DCSM suele presentarse inicialmente como debilidad general y parestesias que comienzan en manos y pies, seguidas de marcha inestable, rigidez y debilidad de los miembros inferiores; todos estos hallazgos se encontraban en la paciente, lo que debió sugerir plantear una investigación por niveles bajos de vitamina B12. Aparecen luego trastornos de cordones posteriores y laterales con pérdida del sentido de la vibración, y también un trastorno del sentido de la posición.⁴

Los niveles de vitamina B₁₂ por debajo de 100 pg/ml, se asocian claramente con clínica neurológica. En esta ocasión, la paciente en un inicio se reportó con niveles de vitamina B12

Cuadro 2. Estudios adicionales realizados confirmando neuropatía periférica

Potenciales evocados somatosensoriales	Anormales, que revelan probable lesión de las vías somatosensoriales (propioceptivas) o cordonales posteriores hasta la corteza parietal somestésica de los miembros inferiores, tipo axonal.
Velocidad de conducción nerviosa	Neuropatía motora axonal de ambos nervios peroneos Resto dentro de límites normales
Resonancia magnética de columna cervicodorsal	Sin hallazgos patológicos

de 8 pg/ml, y de ácido fólico normales, asociados a afección neurológica importante correspondiente a la DCSM.⁴

Los signos mentales son variables, desde: irritabilidad, apatía, somnolencia, desconfianza y psicosis confusional o depresiva, hasta la demencia (raro). Puede haber trastornos visuales por afectación del nervio óptico.⁵

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con deficiencia de B12 sufren complicaciones hematológicas graves, como pancitopenia, pseudomicroangiopatía, anemia severa, o hemólisis. La anemia hemolítica secundaria a deficiencia de vitamina B12 es rara.⁵

El aumento del volumen corpuscular medio es la manifestación más temprana de la megaloblastosis, y puede haber un grado anormal de variación en la forma de los eritrocitos en la sangre (anisocitosis y poiquilocitosis). Además, los glóbulos rojos pueden mostrar trazas de ADN y hemoglobina no unida al hierro (los llamados cuerpos de Howell-Jolly y anillos de Cabot, respectivamente), con una eritropoyesis intramedular ineficaz.⁶

La leucopoyesis también es anormal; los neutrófilos polimorfonucleares hipersegmentados en sangre periférica son el sello distintivo de la leucopoyesis megaloblástica. La megacariopoyesis puede estar involucrada con núcleos hipersegmentados y liberación de fragmentos de citoplasma, que generan "plaquetas gigantes" en la sangre periférica. Pese a esto, se producen diversos grados de trombocitopenia.⁶ La paciente se presentó con trombocitopenia severa desde el inicio, lo cual fue otro hallazgo que, en un principio, entorpeció el diagnóstico oportuno y llevo al diagnóstico inicial de síndrome de Evans.

La destrucción intramedular de glóbulos rojos en el contexto de la deficiencia de vitamina B12 es un fenómeno muy reconocido, pero no bien entendido. Los niveles elevados de homocisteína han sido descritos como una posible etiología, tanto para la hemólisis intravascular como intramedular; uno de los mecanismos propuestos se relaciona con los atributos prooxidantes de la homocisteína, que conducen a daño endotelial y posterior microangiopatía.⁵

La microangiopatía pseudotrombótica representa el 2,5 % de los trastornos hematológicos asociados con la deficiencia de Cbl y puede identificarse en pacientes con: hemólisis, AM y trombocitopenia con niveles elevados de lactato deshidrogenasa y un bajo recuento de reticulocitos. Los estudios sugieren que la microangiopatía pseudotrombótica se asocia principalmente con anemia perniciosa.⁷

En el caso de la paciente, según su analítica sanguínea, se evidencia presencia de lactato deshidrogenasa elevada, bajo recuento de reticulocitos, trombocitopenia y hemólisis, que inicialmente se manejó como un síndrome de Evans, pero a partir de los datos de laboratorios no coincidentes con esta patología, los niveles de vitamina B-12 obtenidos y la nula respuesta a esteroides, se retira este diagnóstico y es posible concluir que todas estas manifestaciones fueron causadas por la deficiencia.

Por otra parte, dentro del abordaje de este caso clínico conviene investigar y descartar las causas de neuropatía asociada a AM; por esta razón, se consideró el diagnóstico diferencial con enfermedad reumatológica, sin embargo, se descartó por tener estudios de inmunología negativos. Otros de los posibles diagnósticos son las causas infecciosas, para lo cual se solicitaron serologías, todas con resultados negativos, lo que permitió desechar esta opción también. La biopsia de médula ósea no es necesaria para diagnosticar AM, no obstante, por la pancitopenia y la presencia de células inmaduras, en ocasiones suelen confundirse estas anomalías con malignidad, y en el caso de la paciente, la biopsia de médula ósea se encontraba negativa por malignidad, y cabe mencionar que generalmente estas patologías no manifiestan AM.

Se presenta este caso por las manifestaciones neurológicas y hematológicas tan graves por deficiencia de vitamina B12, en una paciente joven. Tales manifestaciones se pudieron haber prevenido con un diagnóstico correcto desde el inicio. La paciente se estuvo manejando durante un año como síndrome de Evans, con esteroides a dosis inmunosupresoras con los riesgos y efectos secundarios que conllevan. Los hallazgos de laboratorio no coincidían con el diagnóstico de esta entidad, sin embargo, podrían llevar a confusión. Es aquí donde se vuelve determinante conocer que muy pocas entidades se pueden presentar con AM asociada a neuropatía, y que la deficiencia de vitamina b12, es susceptible de aparecer con formas inmaduras en el hemograma, que confunden el diagnóstico con procesos malignos y hemólisis. Esta paciente desde un inicio se presentó con Coombs directo negativo y con reticulocitos disminuidos. Con la suplementación de la vitamina faltante se logró mejorar los parámetros hemotológicos, no así la mielopatía.

Referencias

1. Forrellat M, Gómis I, Gautier H. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1999;15:159-174.
2. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014; 349: 23-29.
3. Holst I, Monge R, Barrantes M. Prevalence of mild serum vitamin B12 deficiency in rural and urban Costa Rican young adults. *Rev Panam Salud Publica.* 2007; 22: 396-401.
4. González-Tarrío L, Fontana M, Romero J. Degeneración combinada subaguda medular, una complicación infrecuente de un problema frecuente en la práctica clínica: el déficit de vitamina B 12. *SEMERGEN.* 2008;34:417-419.
5. Cheema A, Bramson J, Bajwa R, Hossain MA, Asif A. Hemolytic Anemia an Unusual Presentation of Vitamin B12 Deficiency. *J Hematol Thrombo Dis.* 2018; 6: 2.
6. Briani C, Torre CD, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients.* 2013; 5: 4521-4539.
7. Chhabra N, Lee S, Sakalis EG. Cobalamin Deficiency Causing Severe Hemolytic Anemia: A Pernicious Presentation. *Am J Med.* 2015; 128: e6.
8. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening?. *Hong Kong Med J.* 2015; 21: 155-64.