

Deficiencia de vitamina B12. Manifestaciones neurorradiológicas que podemos encontrar en nuestro medio.

Tabernero Rico RD

LES de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Sebastiá Morant J

LES de Nefrología. Complejo asistencial de Palencia. Palencia (España).

Martín Pérez MA

LES de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Martín García I

LES de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Blanco Hernández R

LES de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Prieto Hernández B

LES de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Marín Balbín J

Jefe de servicio de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Correspondencia: rdtabernero@saludcastillayleon.es

RESUMEN

La degeneración combinada subaguda de la médula (DCS), también denominada mielosis funicular, es la presencia de lesiones en los cordones posteriores de la médula espinal debido al déficit de vitamina B12.

Objetivos: Se pretende realizar un análisis y actualización acerca de las manifestaciones neurorradiológicas que existen en aquellos procesos que cursan con deficiencia de vitamina B12 a partir de un caso recogido en nuestro centro.

Material y métodos: Se realiza una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos médicas (PUBMED, Up-to-date...) con los descriptores "MRI in subacute combined degeneration of the cord", para conseguir una cantidad de datos suficiente para nuestro trabajo.

Resultados: El hallazgo por imagen de resonancia magnética (RM) típico es un aumento anormal de la intensidad de la señal en secuencias portenciadas en T2 de forma simétrica, generalmente confinada a

regiones posteriores y columnas laterales de la médula espinal cervical y torácica.

También se han reportado casos con compromiso del cerebro en pacientes con deficiencia de vitamina B12, manifestadas como extensas áreas de una señal de alta intensidad en la sustancia blanca periventricular.

Conclusiones: La deficiencia de cianocobalamina puede causar cuadros hematológicos, gastrointestinales, psiquiátricos y manifestaciones neurológicas. La anemia megaloblástica es un signo hematológico temprano, pero los síntomas neurológicos se pueden producir también en ausencia de alteraciones hematológicas.

Se debe estar alerta para identificar signos o síntomas de anemia o deficiencia de vitamina B12 en las poblaciones de riesgo, incluso en ausencia de síntomas o signos hematológicos.

PALABRAS CLAVE

Degeneración combinada subaguda de la médula. Deficiencia B12. Mielosis funicular. RM columna. Mielopatía carencial.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 o Cobalamina (Cbl) no se sintetiza por nuestro organismo. Los alimentos de origen animal (carne y productos lácteos) proporcionan la única fuente dietética de Cobalamina para los seres humanos. La cantidad diaria recomendada es de 2.4 mg para los hombres y las mujeres no embarazadas, 2.6 mg para las mujeres embarazadas, 2.8 mg para las mujeres lactantes y 1,5-2 mg para los niños de hasta 18 años¹. Las reservas corporales de vit B12 son de 2 a 5 mg (2000 a 5000 mcg), aproximadamente la mitad se encuentran en el hígado. En consecuencia, se necesitan tres a cinco años para agotar las reservas de Cobalamina después de que cese su absorción^{1,2}.

ABSORCIÓN Y FISIOLOGÍA DE LA COBALAMINA

La vitamina B12 en el estómago se une al factor intrínseco (FI), que transporta a la cobalamina hasta el íleon terminal, donde se absorbe, almacenándose en hígado y riñón.

La Cobalamina de la dieta en presencia del ácido y la pepsina en el estómago se libera de su unión a las proteínas y se liga rápidamente a factores R (proteínas R) procedentes de la saliva y el jugo gástrico. La Cobalamina unida a factores R no se absorbe. En el entorno alcalino del duodeno, las proteasas pancreáticas hacen que la cobalamina se libere de las proteínas R y se una específicamente al factor intrínseco gástrico (FI). El complejo FI-Cbl se une a receptores específicos ileales de los enterocitos donde se absorbe. Así, entre tres a cinco horas después de entrar en el enterocito, la cobalamina aparece en la sangre portal unida a transcobalamina II (TC II), una proteína secretada a través de la superficie basolateral de los enterocitos.

El complejo TC II-cobalamina se une a receptores de superficie específicos en varias células³. Una vez internalizada por endocitosis, la cobalamina se disocia del complejo TC II, después se reduce y se convierte en formas de coenzima, es decir, adenosilcobalamina (coenzima metilmalonil-CoA mutasa, que convierte metilmalonil-CoA a succinil-CoA) y metilcobalamina (una coenzima de la metionina sintetasa que cataliza la transferencia de grupos metilo a la homocisteína para formar metionina). A su vez la metionina puede ser adenilada para formar adenosil-metionina, donando ésta su grupo metilo en un gran número de metilaciones biológicas que implican proteínas, neurotransmisores y ácidos nucleicos¹.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA

La vitamina B12 está implicada en la síntesis de DNA, de forma que su déficit provoca un retraso en la división celular y cambios morfológicos (megacariocitos) en la serie roja. También se afectan las otras series celulares produciendo pancitopenia.

Los factores implicados en su déficit son múltiples²:

1. Disminución en ingesta (vegetarianos estrictos).
2. Alteraciones en absorción: déficit FI, secundario a gastrectomía o gastritis atrófica (anemia perniciosa), enfermedad celiaca, esprúe, infestación por bacterias o parásitos (*Diphyllobothium latum*), alteraciones pancreáticas, fármacos (anticonceptivos, alcohol, colestiramina, Óxido nítrico⁴).
3. Aumento de las necesidades: embarazo, neoplasias...
4. Alteración en transporte: déficit congénito o funcional de transcobalamina II.

Una causa habitual de deficiencia de Cobalamina es la anemia perniciosa^{5,6,7}. Consiste en una gastritis crónica atrófica que destruye células parietales, produciendo aclorhidria, descenso de FI y por consiguiente, ausencia de absorción de vitamina B12.

Se trata de un proceso autoinmune, objetivándose anticuerpos anti-FI en la mayoría de casos. Se asocia a otros procesos autoinmunes⁸. Es necesario el seguimiento debido a asociación con cáncer gástrico^{9,10}.

En la deficiencia de Cobalamina, la médula ósea y el sistema nervioso compiten por la escasa vitamina.

Debido a ello las manifestaciones neurológicas no siempre se presentan con las manifestaciones hematológicas, incluso la clínica neurológica más grave se puede ver con anemias poco importantes.

CLÍNICA

La deficiencia de vitamina B12 causa una amplia gama de alteraciones: hematológicas, gastrointestinales, psiquiátricas y trastornos neurológicos^{1,5,11,12}. La anemia megaloblástica es un síntoma temprano común que conduce al diagnóstico, aunque pueden aparecer síntomas neurológicos en ausencia de alteraciones hematológicas y son a menudo la primera manifestación clínica de la deficiencia de cobalamina¹³.

Los síndromes neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B12 incluyen mielopatía, neuropatía, alteraciones neuropsiquiátricas, y con menos frecuencia, atrofia del nervio óptico^{1,14}.

DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA DE LA MÉDULA

El principal síndrome neurológico por déficit de vitamina B12 es la degeneración combinada subaguda de la médula (DCS), y con frecuencia es la única afectación neurológica¹³.

Se caracteriza clínicamente por disestesia simétrica, perturbación del sentido de la posición y paraparesia espástica o tetraparesia causadas por la afectación de las columnas posteriores y laterales de la médula cervical y dorsal superior.

La primera anomalía es el deterioro general sensorial, que a menudo se presenta como parestesias simétricas en extremidades inferiores distales, frecuentemente asociadas con ataxia. Casi todos los pacientes tienen pérdida de la sensibilidad vibratoria, a menudo asociada con la disminución de la propiocepción y Romberg positivo. La afectación del tracto corticoespinal es común en los casos más avanzados, con reflejos anormales, deterioro motor y, en última instancia, paraparesia espástica¹⁵. Una minoría de pacientes presentarán trastornos mentales o psiquiátricos o signos autonómicos (vejiga neurógena y disfunción eréctil)^{11,16}.

La neuropatía periférica puede verse en el 25% de los pacientes con deficiencia de vitamina B12¹.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

Examen clínico, hemograma (pancitopenia), estudio bioquímico (déficit de Cobalamina, aumento de bilirrubina indirecta y LDH), de médula ósea (eritropoyesis ineficaz, hiperplasia de serie roja), concentración sérica de vitamina B12, aunque no se correlacionan bien sus niveles con la severidad del cuadro¹⁷.

Prueba de Schilling (para anemia perniciosa).

HALLAZGOS EN RM

En la RM medular de los pacientes con DCS se observa la presencia de una hiperintensidad de señal bilateral y simétrica en los cordones posteriores en secuencias potenciadas en T2, sobre todo en región cervical y dorsal alta, que también puede afectar con menor frecuencia a los cordones anteriores y laterales¹⁸. Desde el punto de vista de imagen de resonancia, la extensión, localización y sobre todo la simetría de las alteraciones de señal medulares son muy características de la DCS, y la administración de contraste paramagnético no se realiza de forma rutinaria puesto que no aporta información adicional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

En el diagnóstico diferencial de lesiones medulares con afectación cordonal posterior podrían incluirse las formas espinales puras de esclerosis múltiple, mielitis infecciosa, infarto espinal, o déficit de cobre, entre otras¹.

El tratamiento suprime el proceso degenerativo, pero no restaura las fibras nerviosas destruidas. Consiste en la administración de vitamina B12 parenteral. Asimismo se recomienda administrar ácido fólico, además de identificar las posibles causas tratables.

El condicionante más importante de la recuperación neurológica en la DCS es la rapidez con que se instaure el tratamiento con vitamina B12, por lo que la precocidad en el diagnóstico resulta fundamental¹³.

A pesar de que la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento con Cobalamina, persisten anomalías neurológicas residuales en la mayoría^{5,13}.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Presentamos el caso de un varón de 77 años que acude por disminución de fuerza en extremidades y pérdida de memoria.

Destacamos entre sus antecedentes: Fibrilación auricular crónica, doble lesión mitral reumática, EPOC, cirrosis hepática alcohólica portador de shunt porto-cava, anemia no especificada (18 años antes), antecedente de cirugía de gastrectomía por hemorragia gastrointestinal y ulcus gástricos múltiples.

En la exploración neurológica destaca:

Debilidad 4/5 en las cuatro extremidades, fuerza conservada en cuello. Reflejos osteotendinosos abolidos. No fasciculaciones ni mioclonías espontáneas.

Sensibilidad tacto-analgésica disminuida en tronco y extremidades, respetando cara; vibratoria-posicional abolida en miembros inferiores. Marcha atáxica con aumento leve de base de sustentación.

Hemograma: Anemia macrocítica e hipocrómica (Hb 10.7 g/dL [13-17], VCM 116.9 fL [80-95], HCM 38 pg [27-32], con bajo recuento de hematíes ($2.81 \times 10^6/\text{mm}^3$ [4-6]), y amplitud de distribución de eritrocitos amplia (RDW 16.7% [11.5-14.5]). Resto de series en valores de normalidad.

Bioquímica: VSG 91, Vit B12 30, folato >20, Vit E 11.9 [5-20], Vit B1 110 µg/L [30-95]. Vit B6 163 [4-18]. Fe 57, P 2.2, albúmina 48.6%, con proteínas totales normales. Glucosa, perfil lipídico, transaminasas, Na⁺, K⁺, Cl⁻, hormonas tiroideas, autoinmunidad y resto de marcadores tumorales normales.

EMG: Denervación activa y signos crónicos (reinervación) con estudios de conducciones nerviosas normales. Estudios de conducciones nerviosas sensitivas ausentes en extremidades inferiores y normales en las superiores.

RM cerebral y columna cervical: con resultado de atrofia corticosubcortical a nivel cerebral y cerebeloso y afectación en región medular cervical, por afectación cordonal posterior bilateralmente, planteando como primer diagnóstico afectación por degeneración selectiva de columnas dorsales bilateralmente por déficit de vitamina B12 (Fig. 2 y 3).

Se diagnosticó de mielosis funicular cervical por déficit severo de B12 y polineuropatía secundaria al déficit, así como deterioro cognitivo ligero. Se inició tratamiento con Vitamina B12 i.m., normalizándose la analítica en el control a los tres meses, mejorando la clínica parcialmente (persisten parestesias).

CONCLUSIÓN

La vitamina B12 es una sustancia crítica para el funcionamiento normal del sistema nervioso y la formación de células sanguíneas.

La deficiencia de vitamina B12 puede resultar por varios procesos (anemia perniciosa, resección gástrica, mala absorción intestinal o una dieta vegetariana estricta...).

Los médicos deben estar alerta para identificar signos o síntomas de anemia o deficiencia de vitamina B12 en las poblaciones de riesgo, incluso en ausencia de síntomas o signos hematológicos.

La concentración de vitamina B12 sérica no es suficiente para el diagnóstico, y los metabolitos precursores (homocisteína y MMA) deben ser analizados siempre. Cuando se diagnostica la deficiencia de vitamina B12, debe realizarse una extensa búsqueda de la causa de la deficiencia. El condicionante más importante de la recuperación neurológica en la DCS, es la rapidez con que se instaure el tratamiento con vitamina B12, por lo que la precocidad en el diagnóstico resulta fundamental¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients*. 2013 Nov 15;5(11):4521-39.
2. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1435-40.
3. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CBF, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells – a sophisticated, multistep pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 ;9(6):345-54.

4. Chaugny C, Simon J, Collin-Masson H, De Beauchêne M, Cabral D, Fagniez O, et al. Carencia en vitamina B12 par toxicité du protoxyde d'azote: une cause méconnue de sclérose combinée de la moelle. *Rev Med Interne*. 2014 May;35(5):328-32.
5. Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Jul;70(4):229-45.
6. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:915-26.
7. Shah DR, Daver N, Borthakur G, Hirsch-Ginsberg C, Oo TH. Pernicious anemia with spuriously normal vitamin b12 level might be misdiagnosed as myelodysplastic syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Aug;14(4):e141-3.
8. Velarde-Mayol C, de la Hoz-García B, del Cañizo-Fernández-Roldán C, Hernández-López AM, Loza-Candia I, Cardona-Hernández A. Anemia perniciosa y enfermedades tiroideas autoinmunes en una población mayor de 65 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]*. 2015 [citado 9 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-90419530-S300>
9. Lahner E, Esposito G, Piloizzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(7):856-65
10. Shah P, Rhim AD, Haynes K, Hwang W-T, Yang Y-X. Diagnosis of pernicious anemia and the risk of pancreatic cancer: pancreas. 2014 Apr;43(3):422-6.
11. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lücking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Dec;65(6):822-7.
12. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZMN. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: Review of observational studies. *J Gen Intern Med*. 2006 Oct;21(10):1063-8.
13. Saiz-Mendiguren R, García-Eulate R, García-Lallana A, Irimia-Sieira P, Martínez-Vila EA. RM en el diagnóstico y control evolutivo de la degeneración combinada subaguda. A propósito de un caso. *An Sist Sanit Navar*. 2012 Sep 5;35(2):329-33.
14. Sawicka-Pierko A, Obuchowska I, Hady RH, Mariak Z, Dadan J. Nutritional optic neuropathy following bariatric surgery. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*. 2014 Dec;9(4):662-6.
15. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singapore Med J*. 2008 Nov;49(11):e330-2.
16. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin*. 2007 Feb;25(1):209-55.
17. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, Gupta PK, Roy B, Gupta RK. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B12 deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Sci*. 2014 Jul 15;342(1-2):162-6.
18. Sun HY, Lee JW, Park KS, Wi JY, Kang HS. Spine MR imaging features of subacute combined degeneration patients. *Eur Spine J*. 2014;23(5):1052-8.

TABLAS Y FIGURAS



Fig. 1:

Imagen sagital T1 SE: Leve elongación medular con tenue hipointensidad de señal en regiones posteriores de la médula cervical.

Referencias: Radiodiagnóstico, Virgen de la Concha. - Zamora/ES



Fig. 2:

Imagen sagital T2frFSE: Se observa leve abombamiento con hiperseñal marcada en la región dorsal medular por afectación cordonal posterior.

Referencias: Radiodiagnóstico, Virgen de la Concha. - Zamora/ES

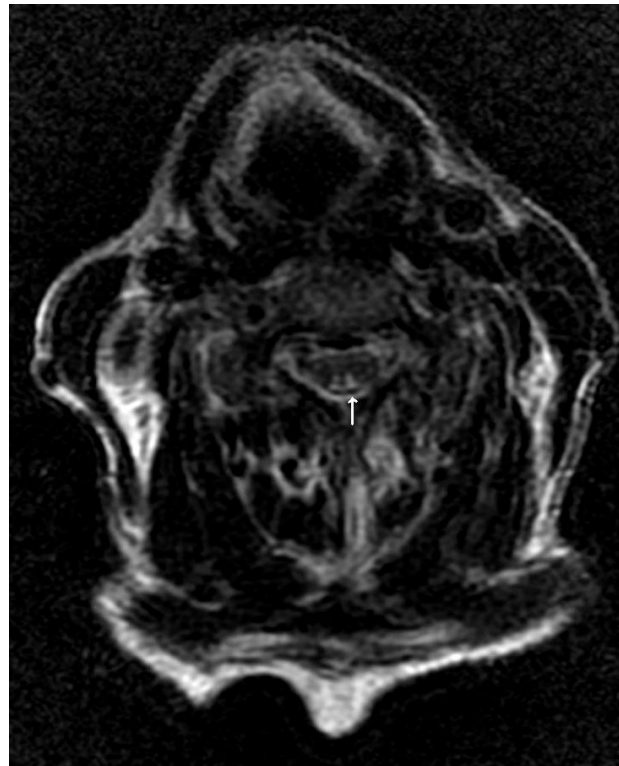


Fig. 3:

Imagen axial T2frFSE: Aumento de señal en cordones posteriores de médula cervical de forma bilateral. Signo de la V invertida (flecha).

Referencias: Radiodiagnóstico, Virgen de la Concha. - Zamora/ES