

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 65

Número
Number 2




Abril-Junio
April-June 2002

Artículo:

Degeneración combinada subaguda de la médula espinal por deficiencia de vitamina B12

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Degeneración combinada subaguda de la médula espinal por deficiencia de vitamina B12

Gil Playas Pérez,* Joel Orozco Paredes,* Minerva López Ruiz,*
Ricardo Ramos Ramírez,* Juan Collazo Jaloma,* Raúl Amavisca Espinosa*

RESUMEN

La anemia megaloblástica en los climas templados es causada por la deficiencia de cobalamina; es una enfermedad de la vejez, afecta por igual a hombres y a mujeres y la edad promedio de aparición son los 60 años. En la anemia megaloblástica hay autoinmunidad contra las células parietales gástricas, por lo que no secretan factor intrínseco. La médula espinal, el cerebro, el nervio óptico, así como los nervios periféricos pueden afectarse igualmente por la deficiencia de vitamina B12 (cobalamina). Generalmente la médula espinal se afecta en primer lugar y, de forma frecuente, es el único sitio afectado. El uso del término degeneración combinada subaguda se refiere a la lesión de la médula espinal causada por deficiencia de vitamina B12. La alteración histológica temprana es la desmielinización de los nervios. Las manifestaciones clínicas incluyen debilidad generalizada, parestesias en pies y manos, irritabilidad, apatía, somnolencia y labilidad emocional así como depresión y psicosis. El examen físico muestra afección de los cordones posteriores y lateral de la médula. El diagnóstico se basa en la medición de niveles séricos de vitamina B12. El tratamiento debe instaurarse tan pronto como el diagnóstico se confirme.

Palabras clave: Médula espinal, vitamina B12, degeneración combinada subaguda, anemia megaloblástica.

ABSTRACT

The megaloblastic anemia in mild climates is the main cause of the deficiency of cobalamine, is a disease of the elderly, affects males and females equally, and appears in average at 60 years of age. In the megaloblastic anemia is autoimmunity against gastric parietal cells, therefore there is an absence of intrinsic factor. The spinal cord, brain, and optic and peripheral nerves can be affected because of B12 vitamin (cobalamine) deficiency. The spinal cord is usually the first to be affected and often the only one. It is used the term subacute combined system disease regarding to a lesion of the spinal cord secondary to B12 vitamin deficiency. The earliest histological change is the nerve demyelination. The clinical manifestations includes generalized weakness and paresthesias in feet and hands, besides irritability, apathy, somnolence and emotional instability, even depressive or confusional psychosis. The physical exam exhibits posterior and lateral column involvement of the spinal cord. The diagnosis is based on the measurement of seric B12 nivel. The treatment must begin as soon as the diagnosis is made.

Key words: Spinal cord, B12 vitamin, subacute combined system disease, megaloblastic anemia.

INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente de deficiencia de cobalamina en los climas templados es la anemia megaloblástica, en la cual cesa la secreción de factor intrínseco

debido a atrofia de la mucosa gástrica; es una enfermedad de la vejez, afecta por igual a hombres y a mujeres, apareciendo como promedio a los 60 años,¹ es rara antes de los 30 años, aunque puede observarse anemia megaloblástica típica en niños menores de 10 años (forma juvenil).

La médula espinal, cerebro, nervios ópticos y periféricos pueden ser afectados por la deficiencia de vitamina B12 (cobalamina). La médula espinal suele

* Unidad de Neurología, Hospital General de México (HGM).

** Servicio de Hematología, HGM.

ser la primera afectada y a menudo la única.^{2,4,6,7,10} Se emplea el término de degeneración subaguda combinada de la médula para referirse a lesión de la médula espinal secundaria a la deficiencia de vitamina B12. Los efectos hematológicos y neurológicos de esta deficiencia resultan no de una falta de ingesta del elemento, sino de la ausencia del factor intrínseco secretado por la mucosa gástrica junto con el ácido clorhídrico, lo que ocasiona la falta de absorción de este elemento en el íleon terminal.¹ Otras causas que pueden ocasionar este problema de absorción son: el esprue celiaco, resecciones gástricas o ileales extensas, proliferación de bacterias intestinales en las asas ciegas, anastomosis, divertículos y otras condiciones que resultan en estasis intestinal; otra más es la infestación por *Diphyllobotrium latum*, un cestodo del pescado que metaboliza cobalamina. Otras causas raras de deficiencia de vitamina B12 son los lactovegetarianos, los niños alimentados al seno materno, en mujeres con deficiencia de vitamina B12, intoxicación por óxido nitroso y defecto genético en la metilmalonil coenzima A (CoA) mutasa.¹

Manifestaciones clínicas

Los síntomas neurológicos ocurren en la mayoría de los pacientes con anemia megaloblástica. Se nota primero debilidad generalizada y parestesias, consistentes en adormecimiento, sensación de hormigueo y otras sensaciones vagas, que involucran manos y pies, tendiendo a ser constantes y progresivas. Posteriormente la marcha se vuelve inestable y vacilante, con debilidad de las extremidades, especialmente de las inferiores. Si la enfermedad permanece sin tratamiento, se desarrolla paraplejía con ataxia, con varios grados de espasticidad y contractura.^{2,5,7,11,12,14}

Los signos mentales son frecuentes, consistiendo desde irritabilidad, apatía, somnolencia e inestabilidad emocional, hasta una marcada psicosis depresiva o confusional, o deterioro intelectual. En el curso temprano de la enfermedad no hay signos objetivos, cuando las parestesias están presentes. Luego, el examen muestra alteración en cordones posteriores y laterales de la médula espinal. La falta de sentido de vibración (apalenessia) es por mucho el signo más consistente, es más pronunciado en las extremidades inferiores que en las superiores y frecuentemente se extiende sobre el tronco. La posición articular (batiestesia) generalmente se altera también. Los signos motores, usualmente limitados a las pier-

nas, incluyen la pérdida de la fuerza, espasticidad, cambios en los reflejos tendinosos, clonus y respuesta plantar extensora. Los reflejos patelares y aquileos son los primeros que se afectan, encontrándose aumentados, disminuidos o incluso ausentes. La alteración visual debido a neuropatía óptica puede ser la más temprana o única manifestación de la anemia megaloblástica; el examen revela escotomas centrocecales simétricos y atrofia óptica en los casos más avanzados.^{2,5,7,11,12,14}

Anatomía patológica

El proceso patológico toma la forma de una degeneración difusa de la sustancia blanca de la médula espinal y ocasionalmente del cerebro. El cambio histológico más temprano es la degeneración de las vainas de mielina, caracterizada por la formación de vacuolas intramielínicas y separación de las láminas de mielina. Esto es seguido de la coalescencia de los pequeños focos de destrucción tisular, formando áreas más grandes. En las lesiones pequeñas a medianas la gliosis es mínima; cuando ya existe considerable destrucción tisular, la gliosis es marcada.^{2,10} Los cambios comienzan en las columnas posteriores de los segmentos cervicales bajos y torácicos de la médula espinal y avanzan en dirección caudal y craneal, así como hacia delante, invadiendo las columnas laterales y anteriores, sin que las lesiones se limiten a ciertos tractos de fibras, sino que invaden totalmente la sustancia blanca central cerebral. Los nervios periféricos muestran una pérdida de mielina.^{2,10}

Patogénesis

Una de las funciones mejor comprendidas de la vitamina B12 es su función como coenzima en la reacción de metilmalonil CoA de la mutasa. En esta reacción, que es una etapa clave del metabolismo del propionato, la metilmalonil CoA se transforma en succinil CoA, que ingresa a continuación en el ciclo de Krebs. La falta o la acción deficiente de la enzima dependiente de la cobalamina metilmalonil CoA de la mutasa produce acumulación de metilmalonil CoA, lo mismo que de la propionil CoA su precursora. Según esta teoría, la propionil CoA desplaza a la succinil CoA, que es el agente ordinario para la síntesis de ácidos grasos de cadena uniforme y da por resultado la inserción anómala de ácidos grasos de cadena extraña en los lípidos de la membrana, como los que se encuentran en las vainas de mielina. Es concebible que esta anomalía bioquímica se encuentre sub-

yacente a las lesiones de las fibras mielínicas que caracterizan a la enfermedad. Y desde el punto de vista patológico se caracterizan por desmielinización, seguida por degeneración axonal y finalmente muerte neuronal.

Diagnóstico

El principal obstáculo para el diagnóstico temprano es la ausencia del paralelismo que existe entre los cambios hematológicos y los signos neurológicos.²

Se debe medir la cobalamina sérica siempre que se tenga en cuenta el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12. Los niveles séricos menores de 100 pg/mL se asocian generalmente a sintomatología neurológica. El nivel sérico de cobalamina no necesariamente refleja la cobalamina corporal total, dado que existen reservas tisulares que mantienen dicho nivel en un valor normal por cierto tiempo. En pacientes que han recibido cobalamina parenteral, las dos etapas de la prueba de Schilling son relativas en cuanto a la determinación de la deficiencia de cobalamina.^{9,13} En pacientes con gastritis atrófica o después de gastrectomía subtotal, se ha visto que la malabsorción de la cobalamina es secundaria a la falla para la extracción de la misma del alimento, y no tanto por falta de factor intrínseco; en este caso la prueba de Schilling es normal. El Hallazgo de niveles séricos altos de ácido metilmalónico y homocisteína, es probablemente el indicador más confiable de deficiencia intracelular de cobalamina y puede ser usado para establecer el diagnóstico.¹² El diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 es hecho por niveles bajos de B12, niveles elevados de metabolitos de homocisteína y ácido metilmalónico, sin embargo, existen otros métodos de apoyo diagnóstico a considerarse; las velocidades de neuroconducción que van a mostrar un marcado enlentecimiento de la conducción nerviosa sensorial, los potenciales evocados somatosensoriales van a registrar retardo de la P37 y ausencia frecuente de la respuesta lumbar. La imagen de resonancia magnética en algunos pacientes muestran lesiones hiperintensas localizadas en cordones posteriores, indicando desmielinización, y su localización más frecuente son las regiones cervical y torácica.

Tratamiento

Al diagnosticar una deficiencia combinada subaguda medular es necesario administrar inmediatamente vitamina B12 y continuar el tratamiento de

por vida. Se comienzan con 100 µg de cianocobalamina o hidroxicobalamina intramuscular diarios por siete días, durante la hospitalización.^{2,11,12} Posteriormente la dosis se repite semanalmente durante un mes y luego mensualmente por el resto de la vida del paciente.

Los factores más importantes que influyen en la respuesta al tratamiento son: la duración de los síntomas antes del inicio del mismo y el grado de anemia. La mejoría ocurre en aquellos pacientes cuya alteración en la marcha ha estado presente por menos de 3 meses y la recuperación puede ser completa si el tratamiento se indica pocos días después del establecimiento de los síntomas. En prácticamente todos los casos existe algún grado de mejoría luego de iniciar el tratamiento; en aquellos que han sido más prolongados, lo mejor que sucede es la detención de los síntomas. Todos los síntomas y signos neurológicos pueden mejorar durante los primeros tres a seis meses de la terapia y, posteriormente durante el siguiente año o aún más tiempo.^{2,7,12,14} Estos pacientes deben ser controlados frecuentemente con exámenes de heces, junto con estudios diagnósticos más complejos cuando esté indicado.

REPORTE DE UN CASO

Masculino, de 60 años, médico, sin antecedentes de importancia. Inició 18 meses antes de su ingreso, con debilidad de miembros pélvicos progresiva, agregándose adormecimiento en las cuatro extremidades y marcha tambaleante. La exploración neurológica reveló fuerza muscular 4/5 generalizada, tono y trofismo disminuidos, reflejos de estiramiento muscular (+), reflejo plantar flexor bilateral. El sistema sensitivo superficial, tacto, dolor y temperatura se encontraron normales. La sensibilidad profunda, con disminución de la sensibilidad a la presión (hipobarestesia), ausencia de la sensibilidad vibratoria (apalestesia) y ausencia del sentido de las actitudes segmentarias (abatiestesia) bilateral de miembros inferiores. Marcha atáxica y signo de Romberg positivo. Estudios de laboratorio: a) BH: Leucocitos 5x10⁹/L, Hb 11.1g/dL, VCM 119.7 fl, HCM 40 pg, plaquetas 256x10⁹/L; b) Niveles séricos de vitamina B12 60 pg/mL (normal 150-900 pg/mL), folatos 10 ng/mL (normal 4 a 15 ng/mL); c) VDRL negativo; d) LCR normal; e) Aspirado de médula ósea: normocelular con megaloblastosis de la serie eritroide y granulocítica, así como polisegmentación de neutrófilos probablemente por deficiencia

de vitamina B12 y/o ácido fólico (Figuras 1, 2 y 3). Los estudios neurofisiológicos mostraron neuropatía sensitiva por enlentecimiento de las velocidades y disminución de la amplitud de las ondas en las cuatro extremidades con predominio en extremidades inferiores. Hubo bloqueo total de los potenciales somatosensitivos en las cuatro extremidades. La endoscopia esofagogastroduodenal reportó gastritis atrófica de fondo, cuerpo y antro. La biopsia corroboró la presencia de atrofia gástrica de probable etiología autoinmune y presencia de *Helicobacter pylori*. Se inició tratamiento con cianocobalamina vía intramuscular, a dosis de 1,000 µg diarios por vía intramuscular por siete días. Seguidos de 1,000 ug por semana por cuatro dosis y posteriormente 1,000 µg mensuales de por vida, con remisión total de su sintomatología. Sus estudios de control fueron normales seis meses después.

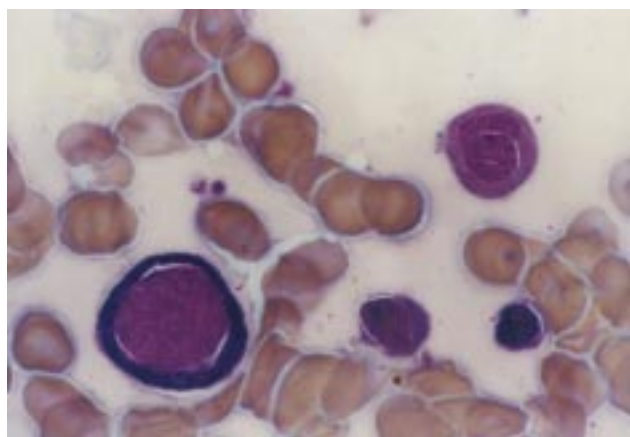


Figura 1. Proeritroblasto megaloblasto.

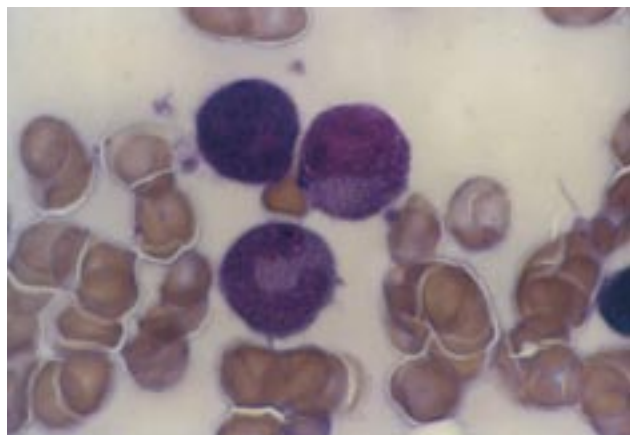


Figura 2. Neutrófilo en banda, con gigantismo celular.

DISCUSIÓN

La deficiencia de vitamina B12 puede resultar en dos síndromes típicos: anémico y degeneración combinada de la médula espinal, la cual fue establecida como entidad en 1900 por Russell, quien conformó la asociación con anemia megaloblástica.^{1,2,12} Las manifestaciones neurológicas por deficiencia de vitamina B12 producen efectos sobre el cerebro, nervios ópticos, periféricos y médula espinal, resultando debilidad muscular, alteraciones sensitivas y espasticidad. Es conocido que la degeneración combinada subaguda involucra principalmente los cordones laterales y dorsales. Esta patología es tratable y los síntomas son reversibles.

La presencia de alteraciones del sistema nervioso central en pacientes con deficiencia de vitamina B12 puede no estar relacionada con los niveles séricos de la misma, pero los niveles de vitamina B12 menores de 100 pg/mL, se asocian generalmente con manifestaciones neurológicas, como el caso de nuestro paciente con anemia megaloblástica secundaria a gastritis atrófica.⁵ Al diagnosticar estas complicaciones es necesario administrar de inmediato tratamiento sustitutivo, ya que el pronóstico para la recuperación depende de la prontitud con la que se instituya y deberá continuarse de por vida.^{1,11}

Finalmente es de mencionar otros síndromes neurológicos por deficiencia de vitamina B12 dentro de los que se encuentran: neuropatía periférica, mielopatía, mielopatía y neuropatía, estatus mental alterado, neuropatía óptica y parestesias sin hallazgos neurológicos anormales.

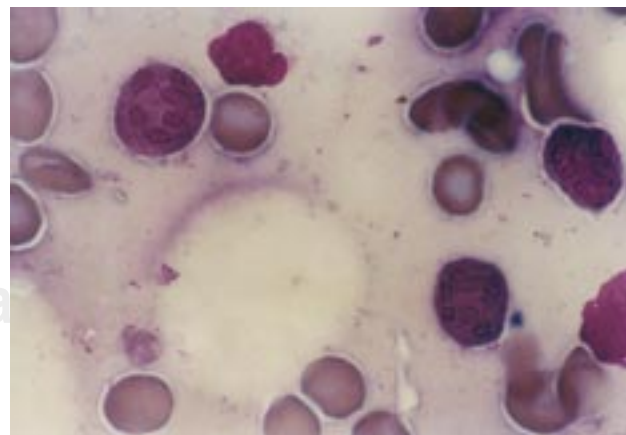


Figura 3. Neutrófilos polisegmentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard M, Babior H, Franklin Bunn. *Harrison, Principios de medicina interna*. Vol II. Interamericana McGraw-Hill, 12a ed, 1991; 292: 1766-1773.
2. Adams RD, Victor R, Rooper AM. *Principles of neurology*. McGraw-Hill, 1997: 1076-1078.
3. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundy M, Stern J et al. Subacute combined degeneration with high serum Vitamin B12, level and abnormal vitamin B12 binding protein. *Arch Neurol* 1993; 50: 739-742.
4. Verjaal A, Timmermans-Van den Bos AH. Combined degeneration of the spinal cord due to deficiency of alimentary vitamin B12. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1967; 30: 464-467.
5. Ravina B, Loevner L, Bank W. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case of reversible cervical myelopathy. *AJR* 2000; 174: 863-865.
6. Heaton E, Savage D, Brust J, Garret TJ, et al. Neurological aspect of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70 (4): 229-244.
7. Thomas PK. Subacute combined degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65: 807.
8. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 822-827.
9. Steiner MS, Morton RA, Marshall FF. Vitamin B12 deficiency in patients with ileocolic neobladders. *J Urology* 1993; 149: 255-257.
10. Kosik KS, Mullins TF, Bradley WG, Tempelis LD et al. Coma and axonal degeneration in vitamin B12 deficiency. *Arch Neurol* 1980; 37: 590-592.
11. Kurabayashi H, Kubota K, Kawada E, Tamura K et al. Complete cure of urinary and faecal incontinence after intravenous vitamin B12 therapy in a patients with post-gastrectomy megaloblastic anaemia. *J Int Med* 1992; 231: 313-315.
12. Schilling RF. Vitamin B12 deficiency: Underdiagnosed, overtreated? *Hospital Practice* 1995; 47-54.
13. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728.
14. Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency. *QJ Med* 1995; 88: 357-364.

Dirección para correspondencia:

Raúl Amavisca Espinosa

Carlota 175-4,

Col. Guadalupe Tepeyac

Del. Gustavo A. Madero. Tel. 55374143.

E-mail: raulamavisca@hotmail.com