

Trastornos neurológicos graves en lactante con anemia megaloblástica

Severe neurological disorders in an infant with megaloblastic anemia

Lianet Martínez Pérez,¹ Aray Núñez García,¹ Mariela Forrellat Barrios,² Norma Elena de León Ojeda,¹ Julio César López González-Molleda³

¹ Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana, Cuba.

² Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

³ Hospital de Rehabilitación "Julio Díaz", La Habana, Cuba.

RESUMEN

La anemia megalobástica es un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides causado por déficit de vitamina B₁₂, ácido fólico, o ambos. Es poco común en la infancia y su prevalencia se desconoce por ser una enfermedad poco frecuente. Se presenta el caso de una lactante, cuya madre tuvo una alimentación precaria durante el embarazo y la lactancia, que prolongó la lactancia materna exclusiva más de 6 meses. La paciente tuvo un desarrollo psicomotor normal hasta los 7 meses cuando comenzó a perder las habilidades ganadas y llegó a tener trastornos neurológicos graves, por lo que se consideró por neurología como una enfermedad progresiva del SNC. Al examen físico se encontró palidez en piel y mucosas, pérdida de los reflejos copleopalpebrales bilaterales, ausencia de reflejo visual, hipertonia de los 4 miembros e hiperreflexia. Se realizaron exámenes de laboratorio por genética buscando errores congénitos del metabolismo, enfermedades mitocondriales u otras enfermedades como Tay Sachs, gangliosidosis tipo 1 y leucodistrofia metacromática, todas con resultado negativo. Se encontraron valores bajos de hemoglobina, con macrocitosis, por lo que se realizó dosificación de vitamina B₁₂ que se encontró disminuida. Se concluyó como una anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂. Se inició tratamiento sustitutivo con vitamina B₁₂, con lo que se logró una rápida recuperación clínica desde los primeros días de tratamiento y la remisión total de los trastornos neurológicos. El déficit de vitamina B₁₂ debe ser sospechado en lactantes con anemia y trastornos neurológicos especialmente si la alimentación de la madre antes, durante el embarazo y la lactancia no es adecuada.

Palabras clave: anemia megaloblástica; déficit de vitamina B₁₂; trastornos neurológicos.

ABSTRACT

Megaloblastic anemia is a maturative disorder of erythroid and myeloid precursors caused by deficiency of vitamin B₁₂ and/or folic acid. It is rare in childhood and its prevalence is unknown because it is a rare disease. We report the case of a 14 month old infant with a normal psychomotor development (DPM) until 7 months after which began to lose the gained skills and had severe neurological disorders to such a degree of being studied by neurology by a progressive central nervous system disease. At physical examination pale skin and mucous membranes, loss of bilateral *cocleopalpebral reflexes*, no visual reflection of the 4 limbs hypertonia, hyperreflexia were found. Laboratory tests were performed reporting hemoglobin of 76 g/L, genetic tests to search for inborn errors of metabolism, mitochondrial diseases and other diseases as Tay Sachs, Gangliosidosis type 1, metachromatic leukodystrophy, all were negative. The dosage of vitamin B₁₂ was 91 pg/mL, and megaloblastic anemia was diagnosed. At the beginning of the treatment with vitamin B₁₂ there was a rapid clinical recovery, the severe neurological disorders were completely reversing. Vitamin B₁₂ deficiency should be suspected in infants with anemia and neurological disorders especially if the mother's feeding before and during pregnancy and lactation is not adequate.

Keywords: megaloblastic anemia; vitamin B₁₂ deficiency; neurological disorders.

INTRODUCCIÓN

La anemia megaloblástica (AM) es la expresión de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides que da lugar a una hematopoyesis ineficaz y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B₁₂, de ácido fólico, o de ambos.¹ Se caracteriza por eritropoyesis ineficaz, término que describe la eritropoyesis activa con muerte prematura de las células, disminución en la salida de los glóbulos rojos de la médula ósea y en consecuencia anemia.¹

La AM por deficiencia de vitamina B₁₂ es poco frecuente en la infancia. La prevalencia real en la población general se desconoce y aunque no existen muchos estudios acerca de su incidencia, se sabe que aumenta con la edad. Se debe sospechar esta entidad en pacientes anémicos con índices macrocíticos.¹⁻³

La deficiencia de vitamina B₁₂ clínicamente evidente es rara en lactantes y niños que carezcan de factores predisponentes. En el lactante, el déficit de cobalamina es habitualmente secundario a la deficiencia materna en madres que lactan y siguen dietas vegetarianas estrictas o moderadas. Otros casos notificados incluyen lactantes de madres con historia de derivación gástrica, síndrome de malabsorción y anemia perniciosa.^{4,5}

Dentro de la población vegetariana se estima que la deficiencia de vitamina B₁₂ afecta al 62 % de mujeres embarazadas, entre el 25-86 % de niños, el 21-41 % de adolescentes y el 11-90 % de los ancianos.⁴⁻⁶

La incidencia de deficiencia de vitamina B₁₂ es más alta en niños en comparación con la población general expuesta a dietas restrictivas similares.⁶ Afecta al 50 % de aquellos en que se impuso una dieta vegetariana tardíamente y hasta el 67 % en los que se inicia dicha restricción al nacimiento.

No obstante, la deficiencia de esta vitamina no es de conocimiento común en pediatría. Usualmente solo se sospecha y estudia en relación a enfermedades crónicas que afectan su absorción y, rara vez se piensa en su carencia por baja ingesta.

Las principales causas no nutricionales de déficit de vitamina B₁₂ en los adultos, son la deficiencia de factor intrínseco o anemia perniciosa (causa infrecuente en niños), aclorhidria, gastrectomía parcial o total, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn e insuficiencia pancreática.⁷

En la población pediátrica, las causas más frecuentes son la insuficiente ingesta, como en lactantes de madres deficientes; en los síndromes de malabsorción como la enfermedad celiaca, la fibrosis quística, resecciones gástricas e intestinales; en errores congénitos del metabolismo como acidemia metilmalónica y homocistinuria.⁸

La presentación clínica en niños puede ser con palidez y a veces ictericia leve debido a la eritropoyesis ineficaz. Es característica la lengua lisa de color rojo carnosos, la irritabilidad y la falta de apetito, además de la anemia. En dependencia de la edad de presentación, los niños presentan con frecuencia escaso crecimiento, alteraciones del movimiento, retraso del desarrollo y anomalías hematológicas. No obstante, si se identifica y trata de forma temprana, pueden no presentar ningún estigma físico, lo que demuestra la importancia de la asistencia pre y posnatal.

En niños mayores y adolescentes, la deficiencia de esta vitamina se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunes. Existen casos notificados de pacientes pediátricos con enfermedad autoinmune poliglandular, tiroiditis de Hashimoto y anemia perniciosa. Estos además pueden presentar parestesias, debilidad de la marcha y el examen neurológico puede revelar disminución del sentido de vibración y propiocepción.^{9,10}

El diagnóstico de AM con trastornos neurológicos a edades tempranas es bastante infrecuente por lo que es de especial interés presentar el siguiente caso clínico, ya que esta enfermedad tiene baja incidencia en la etapa de lactante, su diagnóstico es sencillo si se tiene en cuenta y el tratamiento es accesible. Con una terapéutica oportuna se pueden revertir en su totalidad las alteraciones neurológicas, las cuales pueden ser tan graves hasta confundirse con enfermedades progresivas del sistema nervioso central (SNC).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Transicional de 14 meses procedente de una región rural de la provincia de Granma, producto de un parto eutócico a las 40 semanas, normopeso, madre con anemia en el embarazo, que refiere muy mala alimentación en ese periodo y durante la lactancia por problemas familiares. Mantuvo un adecuado desarrollo psicomotor (DPM) hasta los 7 meses, momento en el cual la madre notó que de la posición de sentada la niña se caía y comenzó poco a poco a perder las habilidades ya ganadas (reírse, virarse en la cama, agarrar objetos, sentarse, decir sílabas como tata, mama) y a manifestar una hipotonía generalizada, poco interés por las cosas, rechazo a la alimentación, la cual se mantuvo casi exclusivamente hasta el momento del diagnóstico a expensas de leche materna debido al rechazo de otros alimentos. Fue valorada por varios pediatras, pero sin diagnóstico. El cuadro empeoró hasta que ingresó en la sala de Neurología del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", donde se interconsultó con Hematología por presentar hemoglobina de 76 g/L.

Al momento de la evaluación la paciente permanecía acostada en la cama en decúbito supino, con mirada fija, sin seguimiento visual, sin llanto a los estímulos, ausencia de reflejo coceopalpebral bilateral, con tono muscular aumentado (espasticidad grado III) en los cuatro miembros, con tono flexor dominante en miembros superiores, y con tono extensor dominante en miembros inferiores, hiperreflexia osteotendinosa, reflejo de Babinski positivo. Se encontraba en estudio por neurología por posible enfermedad progresiva del SNC.

Se realizaron pruebas metabólicas en orina y determinación de amoniaco en sangre (19,1 mmol/L-normal), con lo que se descartaron errores congénitos del metabolismo y enfermedades mitocondriales. Además, se determinaron hexosaminidasa A, B galactosidasa, arilsulfatasa A, lo que descartaron la enfermedad de Tay Sachs, gangliosidosis tipo 1 y leucodistrofia metacromática, respectivamente. En los estudios imagenológicos (RMN y TAC de cráneo) no se encontraron signos de leucoatrofia.

Se indicó estudio de la anemia con los siguientes resultados: hemoglobina 76 g/L, hematocrito 0.23, volumen corpuscular medio (VCM) 94 fL; hemoglobina corpuscular media (HCM) 33,7 pg; concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) 360 g/L; índice de distribución eritrocitaria (IDE) 22,3 %; conteo de leucocitos $10,1 \times 10^9/L$; linfocitos 64 %, granulocitos 30 %, eosinófilos 1 %, monocitos 5 %.

En la lámina periférica se observó hipocromía, macrocitos, ovalocitos, macrovalocitos, algunos normoblastos; abundantes dianocitos, excentrocitos, neutrófilos con cinco lobulaciones, asincronía madurativa núcleo citoplasma, leucocitos y plaquetas en número adecuado (Fig.).

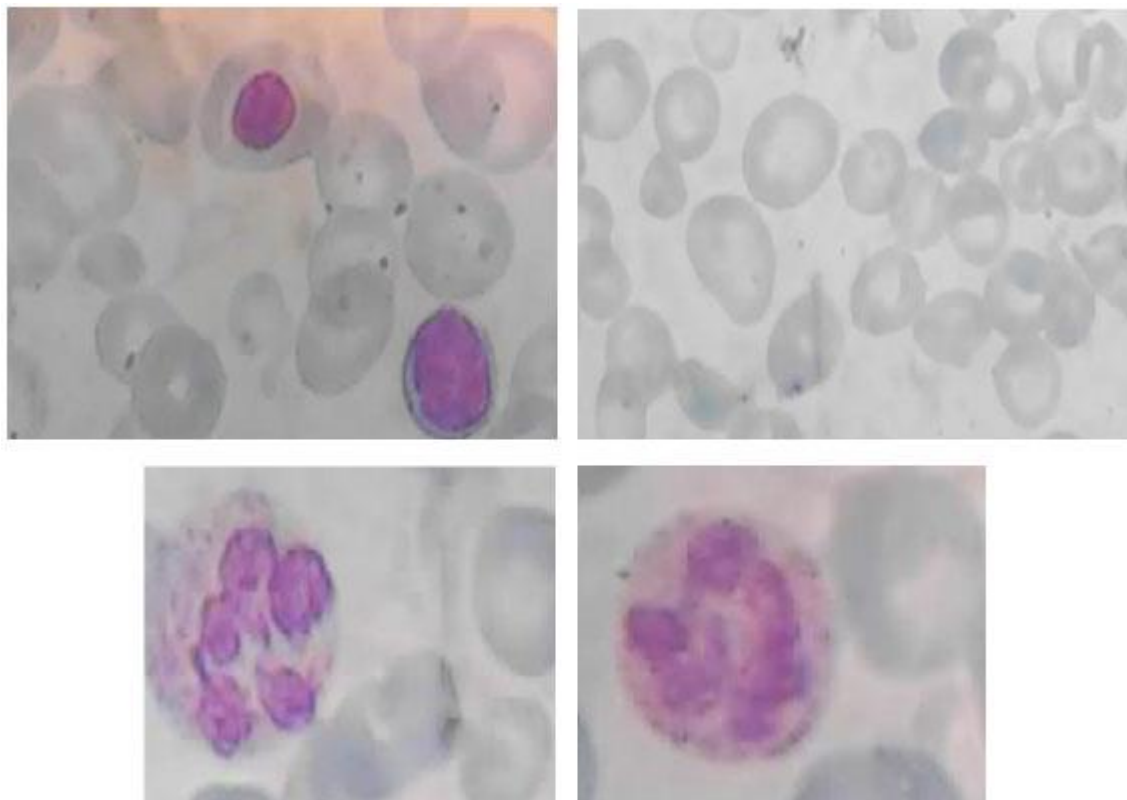


Fig. Extendido de sangre periférica de paciente con deficiencia de vitamina B₁₂.
A) Patrón hemolítico, macrocitosis, ovalocitos y un normoblasto.
B) Macrocitosis marcada, excentrocitos y dianocitos.
C y D) Neutrófilos hipersegmentados (5 y 6 lobulaciones, respectivamente).

Teniendo en cuenta que la madre refirió ser portadora de hemoglobina S, se realizó electroforesis de Hb que demostró que la paciente era portadora de hemoglobina C.

Por las alteraciones encontradas en la lámina periférica y los antecedentes maternos de alimentación precaria se indicó dosificación de vitamina B₁₂, que resultó marcadamente disminuida (91,6 pg/mL). Se realizó entonces dosificación de vitamina B₁₂ a la madre, que resultó igualmente disminuida (110 pg/mL). La dosificación de ácido fólico sérico en la paciente y madre estaban en límites normales (15 ng/mL y 11 ng/mL, respectivamente).

A partir de estos resultados se planteó como diagnóstico primario: AM por deficiencia de vitamina B₁₂. Se inició tratamiento de vitaminoterapia sustitutiva por vía intramuscular en una dosis de 1 mg/d por 15 días, continuar con 1 mg tres veces por semana por 15 días, después una vez a la semana por igual espacio de tiempo y, luego mensual hasta completar 6 meses.

A los tres días de tratamiento la paciente seguía a las personas con la vista, recuperó el reflejo copleopalpebral bilateral y mejoró la espasticidad. Progresivamente fue mejorando el apetito y el interés por las cosas a su alrededor. Se comenzó una alimentación variada acorde a la edad.

A los 15 días de tratamiento la paciente se reía, conocía a su mamá, gorjeaba, solo presentaba espasticidad en los miembros inferiores. Al mes y medio, agarraba objetos con ambas manos e incorporaba el tronco hacia arriba desde la posición decúbito prono. La hemoglobina era de 96 g/L, las constantes corpusculares se encontraron discretamente disminuidas. Se realizó hierro sérico, que se encontraba en valores cercanos al límite inferior (7,4 mmol/L), por lo que se agregó al tratamiento fumarato ferroso 3 mg/kg/d y vitamina C 30 mg/d. Se egresó con seguimiento por hematología y neurológica e interconsulta con fisioterapia para estimular el DPM.

A los tres meses de tratamiento la hemoglobina era 112 g/L, se sostenía sentada y giraba sobre el tronco, agarraba objetos y los transfería de mano.

A los seis meses de tratamiento se evaluó por el fisiatra y se encontró un adecuado control cefálico y del tronco, completaba los movimientos pasivos de todos los arcos articulares, se sentaba sola sin ayuda, realizaba la posición de cuatro puntos, gateaba, se paraba con apoyo, respondía a voces de mando; aun presentaba espasticidad grado I en ambos tobillos, disminución de la fuerza muscular en ambos miembros inferiores y retardo en el lenguaje (solo decía mamá, papá y palabras de una sílaba) con una comprensión total. Se mantuvo en rehabilitación, para continuar estimulación del DPM.

DISCUSIÓN

La vitamina B₁₂ o cobalamina pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles y tiene importantes funciones al ser esencial en la síntesis de mielina. Su deficiencia afecta al sistema nervioso a través de la alteración de la síntesis de mielina y mantención y reparación de los axones.¹¹

Esta vitamina está presente en las carnes y alimentos de origen animal. Su absorción se lleva a cabo en el íleon terminal y requiere la presencia de factor intrínseco (FI), proteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica, que transporta la vitamina a través de la mucosa intestinal.¹²

Debido a la baja tasa de utilización en relación a los depósitos, (depósitos tisulares < 0,1 mg y valor sérico < 150 pg/mL [110 pmol/L]) la deficiencia de cobalamina tarda en aparecer entre varios meses y años. Los depósitos hepáticos suelen bastar para satisfacer las necesidades fisiológicas durante 3-5 años, en ausencia de FI y de meses a un año en ausencia de capacidad de reabsorción enterohepática. No obstante, cuando las reservas son limitadas y la demanda es elevada, las alteraciones hematológicas y neurológicas pueden aparecer con mayor rapidez, como ocurre en lactantes de madres vegetarianas.¹²

Aunque los vegetarianos tienen el mayor riesgo, todas las personas que consumen proteína animal con una frecuencia menor de una vez por semana tienen riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina B₁₂.¹¹ Los hijos de madres deficientes pueden nacer con la deficiencia o presentarla después, si reciben lactancia materna exclusiva.¹³

Una adecuada ingesta y absorción de vitamina B₁₂ durante el embarazo y la lactancia son factores protectores del déficit en el niño, lo que es más importante que el estado previo de los depósitos maternos.¹⁴

En el caso presentado, la madre tuvo una ingesta insuficiente de carnes y pescado, previo a la gestación que se agravó con su comportamiento nutricional durante el embarazo, presentó una depresión nerviosa durante la gestación, por tratarse de un embarazo no deseado. Se negó a ingerir no solo carnes y pescado, sino alimentos nutritivos en general, como forma de rechazo al producto de la concepción esperando que esta conducta provocara un aborto.

Como los lactantes tienen reservas limitadas de vitamina B₁₂, la afectación se produjo en etapas tempranas y provocó las manifestaciones neurológicas graves encontradas en esta paciente.

La deficiencia de vitamina B₁₂ presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que han sido mayoritariamente descritas en series de lactantes hijos de mujeres con depósitos insuficientes, ya sea de causa endógena (anemia perniciosa) o nutricional (veganos/vegetarianos). Ellas incluyen: retraso y regresión del DPM, apatía, hipotonía, letargia, irritabilidad, convulsiones, temblor, mioclonus, microcefalia, falla de medro, anorexia.¹³⁻¹⁵ Los cambios que se producen en el sistema nervioso incluyen alteraciones degenerativas en la sustancia blanca cerebral y en los nervios periféricos, que afectan tanto a los axones como a las vainas de mielina y suelen preceder a las alteraciones de las columnas posteriores y los tractos corticoespinales. Las neuronas corticales también pueden degenerar, aunque las alteraciones neuronales son menores en comparación con las que se observan en los tractos mielinizados. Aunque en ocasiones se afectan los nervios ópticos, los nervios periféricos son los que se afectan con mayor frecuencia, seguidos de la médula espinal. Los síntomas neurológicos preceden algunas veces a las alteraciones hematológicas (e incluso ocurren en su ausencia, en especial si se ha administrado ácido fólico).¹⁶

En las fases iniciales se detecta pérdida periférica de la sensibilidad posicional y vibratoria en las extremidades, junto con debilidad leve o moderada y pérdida de reflejos. En fases posteriores aparecen espasticidad, signo de Babinski, mayor pérdida de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria en las extremidades inferiores y ataxia. La sensibilidad táctil, algésica y térmica se alteran con menos frecuencia. Las extremidades superiores se afectan más tarde y con menos regularidad que las inferiores. Algunos pacientes también muestran irritabilidad y depresión moderada.

Si la deficiencia se prolonga, muchas de estas alteraciones pueden ser irreversibles, incluso a pesar del tratamiento. A largo plazo puede haber retardo del desarrollo cognitivo y psicomotor. El único factor pronóstico planteado en series de casos es la gravedad y la duración de la deficiencia.^{8,17}

En el caso presentado los trastornos neurológicos estaban en fase avanzada con involución de las habilidades ganadas, trastornos en el tono muscular en los reflejos, lo que coincide con la literatura.^{7,10,17}

En relación al compromiso hematológico, en la AM la asincronía núcleo-citoplasmática genera macrocitosis, núcleo inmaduro e hipersegmentación de los granulocitos en la sangre periférica, como es el caso de esta paciente; aunque no se evidenciaron otras citopenias que son hallazgos comunes en la AM en niños.¹⁷ Las alteraciones hematológicas no relacionadas con la AM encontradas en la lámina periférica de la paciente, presencia de dianocitos y excentrocitos, pueden explicarse por la condición de portadora de hemoglobinopatía C, constatada en la electroforesis de hemoglobina.

En este caso se observó una rápida recuperación clínica en los primeros días de tratamiento; la reversibilidad de la apatía, hipotonía, anorexia y movimientos involuntarios fue muy llamativa. Aunque la recuperación de los trastornos del sistema nervioso fue evidente, aún persisten secuelas y no se puede afirmar si estas alteraciones serán reversibles, puesto que el déficit vitamínico fue prolongado y produjo manifestaciones graves, en una etapa crítica del crecimiento y desarrollo. No obstante, con rehabilitación y estimulación adecuada es posible que se logre recuperar parcial o totalmente el resto de las funciones.

El caso presentado evidencia la aparición de AM y retraso del DPM como complicaciones en lactantes de madres deficientes de cobalamina. La gravedad de las manifestaciones clínicas pudiera deberse a lo prolongado de la deficiencia antes de iniciarse tratamiento (7 meses). Además, por tratarse de una madre con ingesta limitada de vitamina B₁₂, los depósitos corporales y los niveles aportados en la leche deberían ser bajos; lo que, unido a la dificultad para iniciar y mantener el esquema de ablactación correspondiente con la edad, secundario probablemente a la ingesta sin horario de pecho materno, la irritabilidad y la apatía progresiva debido a la deficiencia vitamínica en sí, la cual se fue haciendo cada vez más grave.

Ante la deficiencia de vitamina B₁₂ se deben tomar medidas correctivas inmediatas, por las implicaciones que tiene especialmente a nivel del sistema nervioso; por lo que, tras el diagnóstico de la deficiencia, es importante detectar su causa para individualizar el enfoque del manejo. Aunque la AM no es de aparición frecuente en el lactante, es una entidad a tener en cuenta ante la presencia de anemia, macrocitosis y alteraciones neurológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srinivas M, Ravali G. Rare Presentation of Megaloblastic Anemia: A Case Report. *IJSS Cas Rep Rev.* 2015;1(9):46-8. DOI: 10.17354/cr/2015/29.
2. Palaniyandi A, Rajendraprasad S, Thalavaisundaram T, Prabakaran K, Madhuvanathi M, et al. Vitamin B12 deficiency presenting as pancytopenia and retinopathy in a young boy- *Helicobacter pylori*, a novel causative agent. *Austr Med J.* 2014;7:143-8.
3. Forrellat M, Hernández P. Deficiencia de vitamina B12: ¿tratamiento oral o parenteral? *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2009;25(1):1-8.
4. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166:496-513. doi: 10.1111/bjh.12959

5. Herrmann W, Obeid R. Cobalamin deficiency. *Subcell Biochem.* 2012;56:301-22.
6. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutrition Rev.* 2013;71:110-7.
7. Stabler S. Clinical practice: Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
8. Andre E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med.* 2012;(3):97-103.
9. Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look T, Lux SE, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
10. Yoganathan S, Thomas MM, Mathai S, Ghosh U. Neuroregression as an initial manifestation in a toddler with acquired pernicious anaemia. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015213540.
11. Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89(Suppl):S693-6.
12. Suskind LD. Deficiencias nutricionales durante el crecimiento normal. *Pediatr Clin North Am.* 2009 Oct;56(5):1035-53. doi: 10.1016/j.pcl.2009.07.004.
13. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruby E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency-what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:488-95.
14. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, La Ferrera GM, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients.* 2016 Nov 29;8(12). pii:E767.
15. Torsvik IK, Ueland PM, Markestad T, Midttun O, Bjorke Monsen AL. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatr.* 2015 Dec;15:218. doi: 10.1186/s12887-015-0533-2.
16. Sarafoglou K, Rodgers J, Hietala A, Matern D, Bentler K. Expanded newborn screening for detection of vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2011;305:1198-200.
17. Martínez-Lozano T, Sosa-Rivera AM, Barahona-Laínez S, Godoy-Mejía C. Anemia megaloblástica infantil asociada a infección por *Helicobacter pylori*. Reporte de un caso. *Archivos Med.* 2015;11(3):1-5. doi: 10.3823/1258

Recibido: 1ro. de noviembre de 2016.

Aprobado: 15 de agosto de 2017.

Dra. Lianet Martínez Pérez. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.
Correo electrónico: lianet.mp@hws.sld.cu
