

Encefalopatía subaguda adquirida del lactante por deficiencia de vitamina B12 materna

Subacute acquired encephalopathy secondary to maternal vitamin B12 deficiency

Encefalopatia subaguda adquirida em lactente devida à deficiência materna de vitamina B12

Melania Rosas¹, Conrado Medici², Aída Lemes³, Alfredo Cerisola², Pablo Suárez⁴, Natalia Lombardo⁵, Alejandra Tourreilles⁶, Gabriel González⁷

Resumen

Introducción: la deficiencia de vitamina B12 es infrecuente en la edad pediátrica. Puede producir síntomas neurológicos y hematológicos de diferente severidad. Si no se diagnostica y trata oportunamente, puede determinar secuelas neurológicas permanentes.

Objetivos: presentar una serie de casos clínicos de encefalopatía secundaria a déficit materno de vitamina B12, discutir su potencial severidad y resaltar la importancia de las medidas de prevención.

Metodología: estudio observacional basado en la revisión de las historias clínicas de lactantes con criterios clínicos y de laboratorio compatibles con encefalopatía por deficiencia de vitamina B12 materna.

Resultados: se incluyeron cuatro casos clínicos, con edades entre 7 y 15 meses, que presentaron una encefalopatía subaguda por deficiencia de vitamina B12 secundaria a déficit materno luego de un período libre de síntomas, con rechazo del alimento, detención del crecimiento, adelgazamiento, irritabilidad, apatía,

regresión del desarrollo, movimientos extrapiramidales y desaceleración de la velocidad del crecimiento del perímetro craneano. Los exámenes complementarios revelaron anemia megaloblástica, niveles bajos de vitamina B12 en el suero, hiperhomocisteinemia y aciduria metilmalónica. Se realizó tratamiento con vitamina B12 con buena evolución posterior.

Discusión: la deficiencia de vitamina B12 debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lactantes con regresión del desarrollo, movimientos involuntarios de inicio agudo o subagudo, convulsiones y apatía, especialmente si se asocian a anemia megaloblástica. Dado que la sintomatología es relativamente inespecífica, se requiere un alto grado de sospecha para realizar el diagnóstico precoz. El tratamiento es sencillo y eficaz y, de ser precoz, puede prevenir el daño cerebral permanente o la muerte.

Palabras clave: Encefalopatía
Deficiencia de vitamina B12
Lactante

1. Asistente. Clínica Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Agdo. Cátedra Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Genetista clínico. Docente calificado honorario. Cátedra Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Neuropediatra. Corporación Médica de Paysandú.

5. Pediatra. Servicio Pediatría. Sanatorio Americano

6. Pediatra. Supervisora Área Cuidados Moderados. Servicio Pediatría. Sanatorio Americano.

7. Prof. Director Cátedra Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Cátedra Neuropediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 19 mayo 2020

Fecha aprobado: 24 setiembre 2020

doi: 10.31134/AP.91.6.3

Summary

Introduction: cobalamin or vitamin B12 deficiency is unusual in childhood. It may cause neurologic and hematologic symptoms of diverse severity. If not diagnosed and treated on time, it can lead to a severe clinical case of permanent neurological sequelae. The purpose of this study is to report four clinical cases of infants with subacute encephalopathy due to vitamin B12 deficiency after a maternal deficit, discuss its potential severity and emphasize the importance of preventive measures.

Methods: observational study based on a review of clinical records of infants that showed clinical and laboratory criteria compatible with encephalopathy secondary to maternal vitamin B12 deficiency.

Results: four infants between 7 and 15 months of age were included. They were diagnosed with vitamin B12 deficiency secondary to a maternal deficit. Clinically, they had had a symptom-free period followed by rejection of food, growth arrest, failure to thrive, irritability, apathy, regression of development, extrapyramidal movements and deceleration of cranial perimeter growth. They showed megaloblastic anemia, low serum B12 vitamin levels, hyperhomocysteinemia, and methylmalonic aciduria. They were treated with parenteral B12 vitamin and showed a favorable evolution.

Discussion: vitamin B12 deficiency should always be analyzed in the differential diagnosis of infants with developmental regression, involuntary acute onset movements, seizures and apathy, especially associated with megaloblastic anemia. Due to its fairly unspecific clinical features, it high levels of suspicion and an early diagnosis are required. Treatment is simple and effective and can prevent permanent brain damage if started early.

Key words: Brain diseases
Vitamin B12 deficiency
Infant

Resumo

Introdução: a deficiência de vitamina B12 é pouco frequente na idade pediátrica. Pode produzir sintomas neurológicos e hematológicos de diferentes níveis de gravidade. Se não for diagnosticada e tratada prontamente, pode determinar sequelas neurológicas permanentes.

Objetivos: apresentar uma série de casos clínicos de encefalopatia devida à deficiência materna de vitamina B12, discutir sua potencial gravidade e destacar a importância de medidas preventivas.

Metodologia: estudo observacional baseado na revisão de prontuários de lactentes com critérios clínicos e laboratoriais compatíveis com encefalopatia por deficiência materna de vitamina B12.

Resultados: foram incluídos 4 casos clínicos, com idades entre 7 e 15 meses, que apresentaram encefalopatia subaguda por deficiência de vitamina B12 devida à deficiência materna após período livre de sintomas, com rejeição alimentar, parada de crescimento, perda de peso, irritabilidade, apatia, regressão do desenvolvimento, movimentos extrapiramidais e desaceleração da taxa de crescimento do perímetro cefálico. Os exames complementares revelaram anemia megaloblástica, baixos níveis séricos de vitamina B12, hiper-homocisteinemia e acidúria metilmalônica. O tratamento com vitamina B12 foi realizado com boa evolução subsequente.

Discussão: a deficiência de vitamina B12 deve ser avaliada no diagnóstico diferencial de lactentes com regressão do desenvolvimento, movimentos involuntários de início agudo ou subagudo, convulsões e apatia, principalmente se estiverem associados à anemia megaloblástica. Como os sintomas são relativamente inespecíficos, é necessário um alto grau de suspeição para poder realizar o diagnóstico precoce. O tratamento é simples e eficaz e, se realizado precocemente, pode prevenir danos cerebrais permanentes ou morte.

Palavras chave: Encefalopatia
Deficiência de vitamina B12
Lactente

Introducción

La vitamina B12 o cobalamina es una vitamina hidrosoluble esencial para el sistema nervioso y la sangre⁽¹⁻⁴⁾. Es importante para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN), formación y mantenimiento de las vainas de mielina, síntesis de neurotransmisores y para la eritropoyesis⁽³⁾. Además, es un cofactor indispensable para el adecuado funcionamiento de las enzimas metionina sintasa y metilmalonil-CoA mutasa (figura 1). Dentro de la célula, la cobalamina proveniente de los alimentos se convierte en dos cofactores activos: adenosilcobalamina y metilcobalamina. La adenosilcobalamina es la coenzima para la metilmalonil-CoA mutasa mitocondrial, la cual convierte la metilmalonil-CoA a succinil-CoA y afecta el catabolismo de ácidos grasos de cadena impar y algunos aminoácidos. La metilcobalamina es la coenzima para la enzima metionina sintasa citosólica, la cual convierte homocisteína en metionina⁽¹⁻⁴⁾. Por tanto, un déficit en la concentración de vitamina B12 generalmente incluye, además de anemia megaloblástica, elevación de la homocisteína plasmática y aumento de la excreción urinaria de ácido metilmalónico por actividad deficiente de las enzimas mencionadas⁽⁵⁾.

La vitamina B12 debe ser aportada necesariamente por la ingesta de alimentos, cuya mayor fuente se encuentra en las proteínas de origen animal incluyendo carne de vaca, leche y derivados, huevos y pescado⁽²⁾.

El déficit de vitamina B12 puede producir síntomas neurológicos y hematológicos de diferente severidad y, si no se diagnostica y trata a tiempo, puede determinar un cuadro grave potencialmente letal o dejar secuelas neurológicas permanentes⁽⁶⁾.

El objetivo de este trabajo es describir cuatro lactantes que se presentaron con una encefalopatía de instalación subaguda, aislada o con otras manifestaciones clínicas, debida a déficit de vitamina B12 secundaria a un déficit materno, discutir los mecanismos fisiopatológicos, la severidad potencial del cuadro clínico, la importancia de realizar un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento a la brevedad. Se destaca la importancia de una adecuada alimentación materna durante el embarazo y el período de lactancia como medida preventiva de un déficit de vitamina B12 en recién nacidos y lactantes.

Pacientes y método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo reporte de casos, basado en la revisión de las historias clínicas de cuatro lactantes con criterios compatibles con encefalopatía por deficiencia de vitamina B12 materna: lactantes con síntomas neurológicos asociados a deficiencia de vitamina B12 sérica y/o hiperhomocistei-

nemia y/o ácido metilmalónico aumentado en orina, con dosificaciones séricas maternas de vitamina B12 disminuidas y respuesta favorable al tratamiento, ingresados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y en el Sanatorio Americano (Montevideo) entre los años 2016 y 2017, que fueron atendidos por los autores. Se analizaron las manifestaciones clínicas, de laboratorio (concentración de hemoglobina en sangre, volumen corpuscular medio eritrocitario, dosificación sérica de vitamina B12, homocisteinemia, ácidos orgánicos en orina, entre otras), resultados de estudios electroencefalográficos y neuroimagenológicos, tratamiento administrado, respuesta al tratamiento y resultados de estudios realizados a sus madres (dosificación sérica de vitamina B12, homocisteinemia, ácidos orgánicos en orina) que figuraban en las historias clínicas de los pacientes.

Este estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de los pacientes.

Resultados

Se incluyeron cuatro casos clínicos, dos niñas y dos varones, con edades comprendidas entre los 7 y los 15 meses al ingreso hospitalario. Para un mejor análisis, se realiza una descripción particular de cada uno, con información complementaria y comparativa en la tabla 1.

Caso 1

Lactante de 7 meses, sexo femenino, referida por regresión en el desarrollo y movimientos anormales. Es producto de segunda gestación, embarazo y parto sin complicaciones. Nace a término, con peso adecuado para la edad gestacional, vigorosa y sin patología perinatal. No hay antecedentes familiares a destacar, no consanguinidad parental. Alimentada a pecho exclusivo, con desarrollo neuropsicológico y antropometría adecuados hasta los 4 meses de vida. A esa edad, presenta enfermedad diarreica aguda con deshidratación que requiere internación y rehidratación intravenosa. Desde esa fecha la notan irritable, con rechazo del alimento y alternancia de conciencia con períodos de somnolencia. En la evolución, se constata pérdida de conductas adquiridas (no fija la mirada, deja de sonreír, se desconecta) y, a los 6 meses, agrega episodios de chupeteo. A partir del cuadro diarreico presenta una desaceleración de la velocidad de crecimiento, con adelgazamiento y estancamiento del perímetro craneano que pasa al percentil 15 (figura 2A). Al examen físico se constatan signos de desnutrición proteico-calórica, apatía, no sigue con la mirada, hipomotilidad, hipotonía global, movimientos generales en bloque con episodios de aumento del tono inter-

Tabla 1. Presentación clínica y exámenes complementarios.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad inicio síntomas/Edad diagnóstico (meses)	4/7	6/15	8/13	6/10
Desnutrición	+	+	+	+
Rechazo alimento	+	+	-	+
Retraso desarrollo	-	-	-	+
Regresión desarrollo	+	+	+	-
Hipotonía	+	+	+	+
Estancamiento perímetro cefálico	+	+	+	+
Epilepsia	-	-	+	-
Movimientos anormales	+	+	-	-
Vitamina B12 (pg/ml)	395	408	Indosificable	210
Hemoglobina (g/dl)	9	9,3	10,7	7,8
VCM (fL)	99,7	100,3	93	88
Homocisteinemia ($\mu\text{mol/l}$)	17,6	12,2	14,3	8,59
AMM orina cualitativo				
Vitamina B12 materna (pg/ml)	83	68,35	130	134
Homocisteinemia madres($\mu\text{mol/l}$)	31,5	NE	NE	7,3
AMM orina cualitativo	NE	N	N	NE

VCM: volumen corpuscular medio; AMM: ácido metilmalónico; NE: no evaluado.

Valores normales de referencia: vitamina B12 200-950 pg/ml; hemoglobina 10,5-14 g/dl; VCM: 70-86 fL; homocisteinemia: 4,0-11,2 $\mu\text{mol/l}$.

pretados como distonías de tronco y disquinesias buco-linguales.

El hemograma mostró anemia megaloblástica. El electroencefalograma (EEG) fue normal. La resonancia magnética (RM) de cráneo mostró atrofia frontoparietal con mielinización adecuada para la edad; la espectroscopía no evidenció anomalías (figuras 3A y B).

Se comienza reparación nutricional con fórmula láctea por sonda nasogástrica con rápida mejoría del estado nutricional y neurológico. Se solicitan estudios metabólicos donde se evidencia un perfil de acilcarnitinas y aminoácidos en sangre normales. El perfil de ácidos orgánicos en orina muestra aumento del ácido metilmalónico sin aumento del 3-metil-cítrico. Con planteo de posible error innato del metabolismo (acidemia metilmalónica) o déficit de vitamina B12, se dosifica en sangre dicha vitamina y homocisteína. En la paciente, la dosificación de vitamina B12 fue normal y la homocisteinemia estaba aumentada. En la madre, el nivel plasmático de

vitamina B12 estaba descendido con homocisteína aumentada (tabla 1).

Se destaca que la dosificación de vitamina B12 y la homocisteinemia se realizaron a los dos meses de la internación, momento en que mantenía alimentación con preparados para lactantes y recibía alimentos semisólidos en base a carne, frutas y verduras. Dados los resultados y con planteo de déficit de vitamina B12 por deficiencia materna, se realiza reposición vía oral de la vitamina por tres meses. Posteriormente, se normalizan los ácidos orgánicos en orina y la homocisteína en sangre. Tanto el peso, la longitud, como el perímetro craneano recuperan la velocidad de crecimiento (figura 2A). Desde el punto de vista de la evolución del desarrollo, a los 10 meses presentaba un entecimiento a predominio motor, y a los 18 meses de edad el desarrollo era normal en todas las áreas. La RM de cráneo de control a los dos años del episodio fue normal, con desaparición de la atrofia cerebral y adecuada mielinización para la edad (figuras 4A y B).

Tabla 2. Requerimientos diarios de vitamina B12 por edades⁽¹⁾.

Edad	Requerimientos de vitamina B12/día (µg)
0-2,9 meses	0,3
3-5,9 meses	0,4
6-11,9 meses	0,5
1-1,9 años	0,7
2-5,9 años	1,0
6-9,9 años	1,5
≥10 años	2,0
Adultos (hombre/mujer)	2,0
Mujer embarazada	2,5
Mujer lactando	2,5

La madre no era vegetariana, no seguía ni siguió durante la gestación ninguna dieta, su alimentación era variada, incluyendo lácteos y carnes. No presentaba historia de síntomas gastrointestinales, neurológicos ni hematológicos. Se encuentra aún en estudio etiológico por su déficit de vitamina B12.

Caso 2

Lactante de 15 meses, sexo femenino, hija de madre de 32 años con hipotiroidismo secundario al tratamiento con yodo radiactivo por enfermedad de Graves, en eutiroidismo con tratamiento de suplementación con T4. Alimentada con lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses, a esa edad se le indica la introducción de alimentación complementaria, que la niña rechaza, por lo que continúa alimentándose principalmente con leche materna. El crecimiento fue adecuado hasta los 8 meses de vida, presentando una desaceleración de la velocidad de crecimiento del peso y perímetro craneano a partir de ese momento. A esa edad, se le diagnostica anemia y se indica tratamiento con hierro. A los 15 meses, se decide ingreso para reparación nutricional con fórmula semielemental por gastroclisis, con lo cual incrementa su peso en 560 gramos en seis días. Durante la internación agrega hipotonía, temblores generalizados, dificultades en la coordinación de los movimientos, episodios de supravversión ocular, clonias de párpados y de miembros (interpretados como crisis de mecanismo epiléptico, por lo cual se indica ácido valproico) y pérdida de conductas adquiridas a nivel motor (no logra mantenerse de pie ni en posición sentada en forma autó-

noma), del lenguaje (pérdida del laleo imitativo, no responde a consignas simples), y sociales (pérdida de la sonrisa, apatía con escasa interacción y amimia facial). El hemograma mostró anemia megaloblástica. El EEG fue normal. La RM de cráneo mostró dilatación de los espacios subaracnoideos y de los ventrículos laterales (figura 3C). Dada la presencia de una encefalopatía con movimientos anormales y anemia megaloblástica, se plantea deficiencia de vitamina B12. Se solicita dosificaciones séricas de vitamina B12 (normal), ácido fólico (normal) y homocisteína (aumentada) y ácidos orgánicos en orina (aumento de ácidos láctico y metilmalónico, moderado aumento de ácidos 3-hidroxipropiónico, 3-hidroxi-isovalérico y metilcitrónico). En la madre, la dosificación de vitamina B12 estaba francamente disminuida y los ácidos orgánicos fueron normales (tabla 1). A la madre, se le diagnosticó gastritis crónica atrofíca.

Se inicia tratamiento con vitamina B12 intramuscular (1 mg/día durante siete días, luego semanal durante un mes y luego mensual durante tres meses), obteniéndose mejoría clínica progresiva con rápido aumento del apetito, logrando incorporar alimentación complementaria, incremento de peso (800 gramos adicionales) y del perímetro craneano 1 cm en 20 días luego del inicio del tratamiento y recuperación progresiva de conductas del desarrollo perdidas.

Caso 3

Varón de 13 meses al momento del ingreso, indicado para estudio por pancitopenia. Es producto de sexta gestación, hijo de padres no consanguíneos. Embarazo bien controlado, complicado con infección urinaria, parto a término, sin patología perinatal. No presenta antecedentes familiares a destacar.

Tiene un buen crecimiento y desarrollo hasta los 8 meses de vida, a partir de lo cual presenta regresión de conductas adquiridas, hipotonía y trastorno deglutorio. Valorado por neuropediatra a los 11 meses, destaca hipotonía global no parética, se indica fisioterapia y se inician estudios. Presenta el antecedente de anemia, interpretada como ferropénica. Derivado a los 13 meses para estudio, al ingreso se constata una pancitopenia. Al examen físico se destaca intensa palidez cutáneo-mucosa, hipotonía global marcada con reflejos presentes, no sostén cefálico, no contacto ocular, no fija ni sigue con la mirada. Se destaca una desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico, que crecía en el percentil 97 hasta los 8 meses, pasando a los 13 meses a estar por debajo del P85 (figura 2B).

En el hemograma presenta macrocitosis con hemoglobinemia normal. El EEG mostró una actividad epiléptica multifocal, por lo que se inició tratamiento con

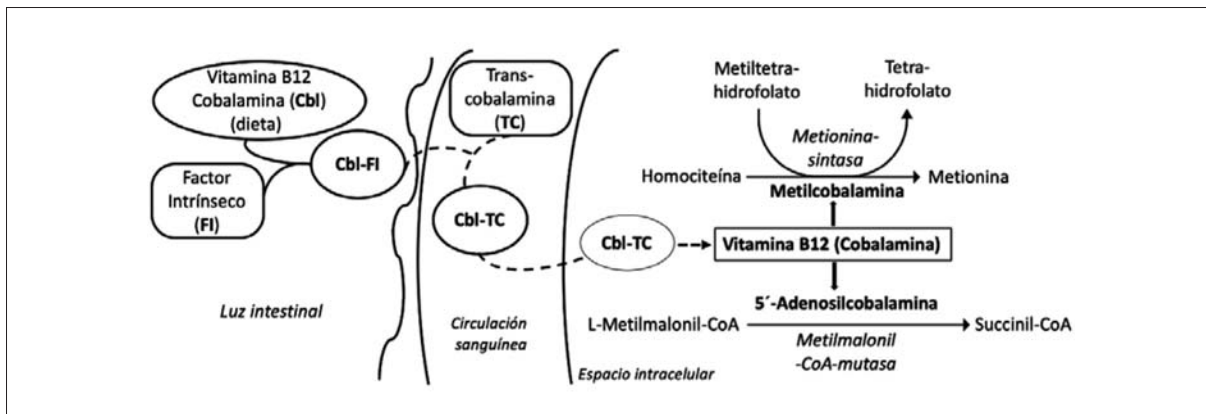


Figura 1. Representación esquemática de la absorción, transporte y principales reacciones intracelulares en las que participa la vitamina B12 como cofactor. Cbl: cobalamina; FI: factor intrínseco; TC: transcobalamina. Adaptación a partir de referencias(3,26).

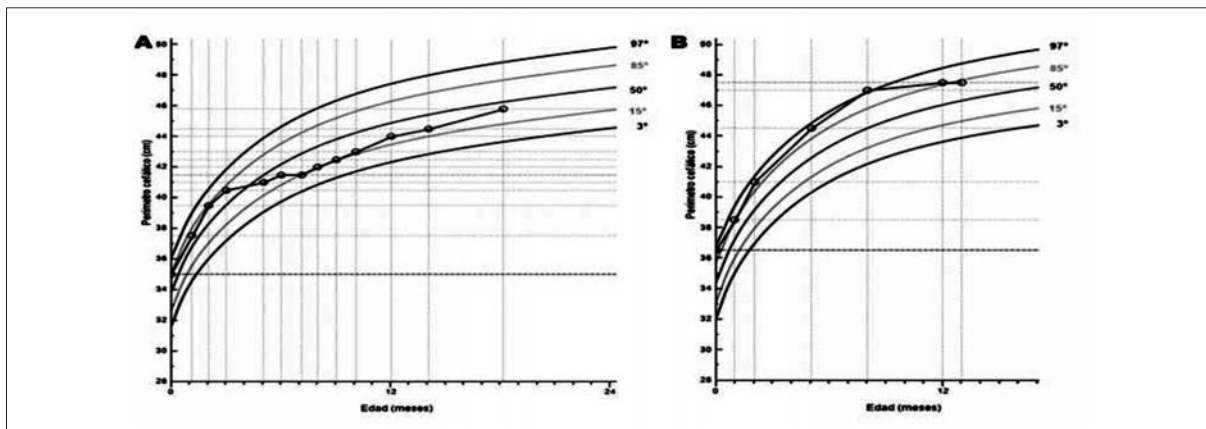


Figura 2. Evolución de la curva de perímetro cefálico para la edad en el paciente 1 (A) y 3 (B). En A, se observa una deflexión de la curva de perímetro cefálico a partir de los 4 meses, pasando del percentil 85 al 15 y la recuperación posterior al tratamiento con vitamina B12. En B, se observa la deflexión de la curva a partir de los 8 meses, pasando de crecer en el percentil 97 a estar por debajo del 85.

fenobarbital. En la evolución instala crisis epilépticas reiteradas, por lo que se agregó levetiracetam, con buena respuesta. La RM de cráneo mostró atrofia cerebral, de predominio fronto-parietal. Se solicita dosificaciones séricas de vitamina B12 y homocisteína y ácidos orgánicos en orina (tabla 1). En la madre, la dosificación de vitamina B12 estaba disminuida y los ácidos orgánicos en orina fueron normales (tabla 1) (figura 3D).

Se inició tratamiento con vitamina B12 1000 U/día por una semana, luego en forma semanal por un mes, y posteriormente mensual por tres meses. La evolución fue favorable desde el inicio del tratamiento, con mejoría progresiva de las conductas del neurodesarrollo. Luego del tratamiento, se realizó dosificación de vitamina B12, que fue mayor de 2000 pg/ml y el ácido metilmalónico en orina se normalizó. En la RM de control,

realizada a los tres meses del cuadro clínico, se evidenció una clara mejoría en la atrofia cerebral (figura 4C).

Caso 4

Lactante varón de 10 meses, madre con diagnóstico de hepatitis autoinmune, abuela materna con plaquetopenia autoinmune y tía materna con lupus eritematoso sistémico. Sin antecedentes pre ni perinatales a destacar. Alimentado con lactancia materna exclusiva los primeros 6 meses de vida. A partir de esa fecha se indica la introducción de la alimentación complementaria que el niño rechaza, por lo que continúa alimentándose principalmente con lactancia materna. Presenta una desaceleración de la velocidad de crecimiento con peso y perímetro craneano estacionarios. A los 8 meses se diagnos-

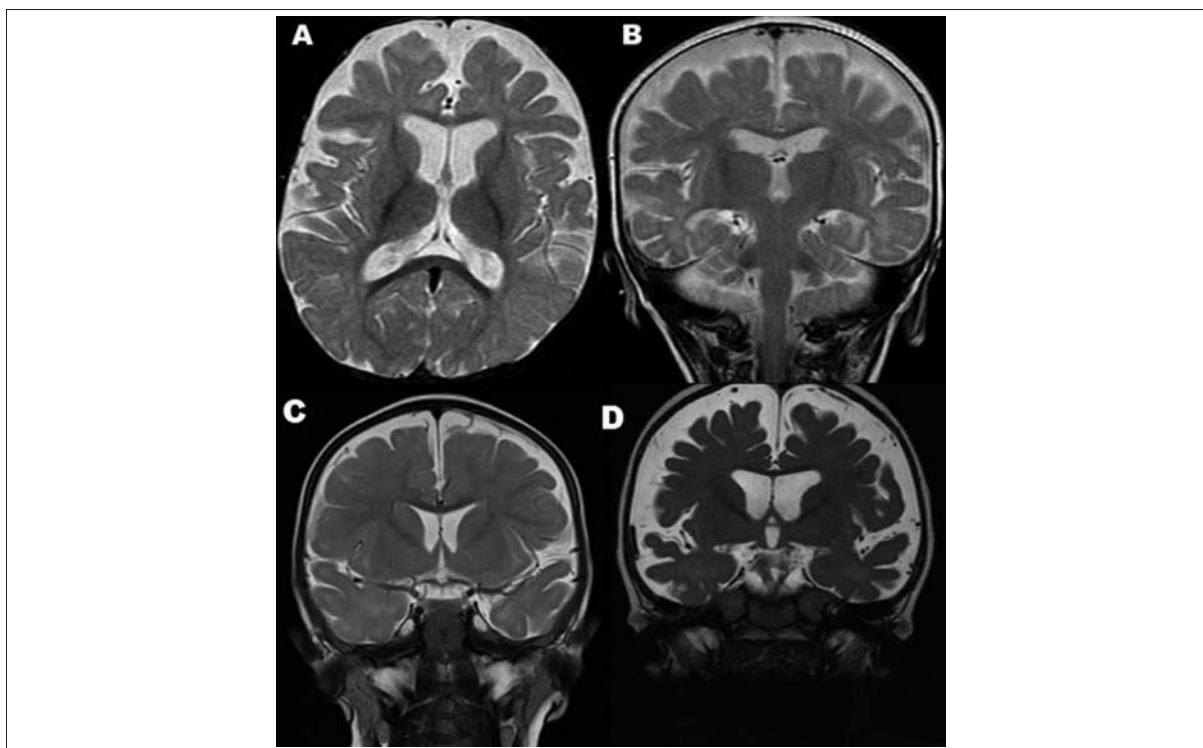


Figura 3. RM de cráneo de los pacientes 1 (A y B), 2 (C) y 3 (D) del momento del ingreso hospitalario. En todos los casos se observa una atrofia frontoparietal.

tica anemia con perfil normocítico normocrómico, leucopenia y plaquetopenia; se plantea probable origen infeccioso. El mielograma descarta origen central de la pancitopenia. Se realizan dos transfusiones de glóbulos rojos, con normalización de las tres series. Se indica tratamiento con ácido fólico.

Se decide ingreso para reparación nutricional con fórmula semielemental por gastroclisis. Del examen se destaca apatía, desnutrición proteica calórica e hipotonía no parética, reflejos presentes. El hemograma al ingreso mostró anemia megaloblástica. Se solicita dosificaciones séricas de vitamina B12 y homocisteína, y ácidos orgánicos en orina (tabla 1). En la madre, la dosificación de vitamina B12 estaba disminuida y la homocisteinemia fue normal (tabla 1).

Se realizó en el paciente tratamiento con vitamina B12, con mejoría del cuadro clínico. No se realizó RM de cráneo previo al inicio del tratamiento con vitamina B12, ésta se efectuó al año de finalizado el mismo, siendo el resultado normal (figura 4D).

Discusión

Se presentan cuatro casos clínicos de lactantes con encefalopatía subaguda adquirida por deficiencia de vitamina B12 secundaria a un déficit materno de dicha vitamina.

A toda edad, las causas de los trastornos de cobalamina se dividen en tres categorías: deficiencia de vitamina B12 en la dieta, alteración en la absorción y transporte de la vitamina B12 y errores innatos del metabolismo de la cobalamina, siendo, estos últimos, trastornos infrecuentes^(4,7). Mientras que la primera causa es adquirida, las otras dos son trastornos genéticos⁽⁴⁾. La causa más frecuente de deficiencia de vitamina B12 en recién nacidos o lactantes es adquirida, por depleción materna de la vitamina. Puede deberse a una deficiencia nutricional si la madre se alimenta en base a una dieta pobre en alimentos de origen animal, como las vegetarianas estrictas, fundamentalmente las que consumen una dieta lacto-ovo-vegetariana⁽⁸⁾. Si bien esta es la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B12 materna, en países en desarrollo, como el nuestro, se debe de tener en cuenta la pobreza⁽⁹⁾. La segunda causa de deficiencia de vitamina B12 materna es la malabsorción. Esta puede deberse a anemia perniciosa, a una aclorhidria, a daño en el íleon o a cirugía gástrica^(3,7). En los casos en que la madre presenta deficiencia de vitamina B12, independiente de su causa, la alimentación del lactante con pecho materno exclusivo incrementa el riesgo de que el niño padezca deficiencia de esta vitamina dado que su concentración en la leche materna es baja⁽⁷⁾. Este hecho los vuelve propensos a tener síntomas ante un estrés

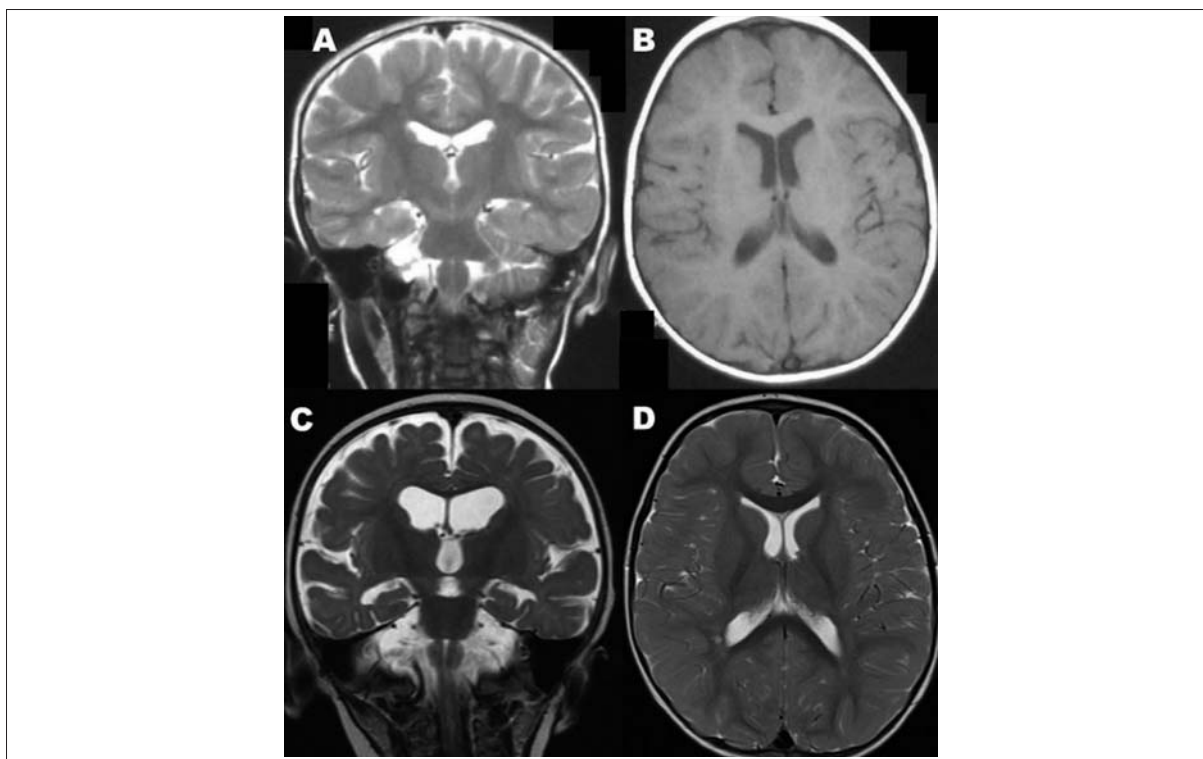


Figura 4. RM de cráneo de los pacientes 1 (A y B), 3 (C) y 4 (4). En el caso 1 se realizó a los dos años de realizado el tratamiento con vitamina B12, observando una normalización de la imagen. En el caso 3 se realizó a los tres meses de iniciado el tratamiento, mostrando una clara mejoría de la atrofia. En el caso 4, la RM se realizó al año del tratamiento y la imagen encefálica fue normal.

catabólico, como en el caso del paciente 1, en el cual se instala encefalopatía durante una enfermedad diarreica aguda.

Los requerimientos mínimos diarios de vitamina B12 en la mujer embarazada o que está amamantando oscilan en alrededor de 2,5 μg (tabla 2), cantidad cubierta por una alimentación mixta normal que contenga entre 5 y 30 μg de cobalamina, de los que se absorben 1 a 5 μg ⁽¹⁾. En los adultos, una dieta carente de vitamina B12 usualmente no produce manifestaciones clínicas por muchos años^(7,10). Las anomalías hematológicas son síntomas tardíos de deficiencia de vitamina B12 y sólo están presentes en dos tercios de los adultos⁽¹⁰⁾. Los lactantes alimentados con lactancia materna suelen presentar los síntomas antes que sus madres⁽¹⁰⁾. Normalmente las reservas corporales, alrededor de 3 mg, son suficientes para cubrir los requerimientos diarios por un período de tres a cuatro años después que se ha instaurado un régimen de baja ingesta o malabsorción de vitamina B12^(1,10).

Durante la gestación, la vitamina B12 pasa hacia el feto por vía transplacentaria mediante un transporte activo^(5,11). Por esta razón, los recién nacidos tienen niveles de cobalamina dos a tres veces mayores que sus madres.

Incluso los hijos de madres con deficiencia de cobalamina suelen tener suficiente vitamina para un desarrollo prenatal adecuado^(5,12). En circunstancias normales, los recién nacidos tienen reservas de 25 μg de vitamina B12^(2,7,13) durante los primeros meses de vida, alrededor de 0,1 a 0,4 $\mu\text{g}/\text{día}$ son necesarios para la síntesis tisular^(1,7,14,15). Por consiguiente, las reservas normales de un recién nacido pueden durar aproximadamente ocho meses. En los hijos de madres deficientes en vitamina B12, las reservas al nacer son más bajas, lo cual asociado a que la leche materna no aporta cantidades suficientes de la vitamina, explica que las reservas se agoten más rápido. Después de su agotamiento, las manifestaciones clínicas se desarrollan gradualmente. El momento en que aparecen las manifestaciones clínicas y la velocidad de progresión dependen de la gravedad de la deficiencia materna⁽⁵⁾. La adecuada ingesta y absorción de la vitamina B12 de la mujer durante el embarazo y la lactancia tienen una mayor influencia en los niveles de vitamina del recién nacido y lactante que las reservas maternas, por lo que restricciones maternas relativamente cortas pueden determinar niveles bajos de vitamina B12 en este período de la vida⁽¹⁶⁾.

La presentación clínica del déficit de vitamina B12 en lactantes es bastante estereotipada, con signos principalmente en dos sistemas, hematológico y neurológico. El inicio es relativamente rápido, frecuentemente entre los cuatro y ocho meses^(6,12,15), como en el caso de nuestros pacientes.

Los signos y síntomas neurológicos que pueden aparecer en los primeros meses de vida incluyen hipotonía, irritabilidad, apatía, anorexia, rechazo a los alimentos, con fallo de crecimiento (peso y perímetro craneano), retraso del desarrollo, regresión del desarrollo, epilepsia y trastorno del movimiento^(2,4,5,7). En la paciente 1, los primeros síntomas fueron irritabilidad, que alternaba con períodos en los que se encontraba somnolienta, rechazo del alimento y pérdida de conductas adquiridas, agregando movimientos extrapiramidales. Aproximadamente la mitad de todos los niños con deficiencia de vitamina B12 pueden desarrollar movimientos involuntarios que consisten en temblor, mioclonias y movimientos coreo-atetósicos, particularmente que comprometen la cara, lengua y faringe^(9,17). Estos pueden aparecer antes o después de la terapia parenteral de reemplazo vitamínico y se resuelven en las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento o de manera independiente luego de varias semanas de inicio del mismo, respectivamente^(2,8,9,17). En la paciente 2, al iniciar la reparación nutricional, se evidenciaron movimientos anormales que no había presentado antes. Puede ser difícil la distinción de los movimientos anormales de las verdaderas crisis epilépticas, que también se reportan en la deficiencia de vitamina B12 en los lactantes⁽¹⁷⁾. La explicación sería que la disponibilidad brusca de vitamina B12, luego de un período de severo compromiso de sus depósitos, resultaría en una intensa estimulación de las rutas enzimáticas de la cobalamina y el ácido fólico, causando deficiencias locales y un exceso de metabolitos intermediarios^(8,9,17). Otra posible explicación sería que la recuperación de la degeneración mielínica provocara un desbalance entre las fibras excitadoras e inhibitorias⁽⁹⁾.

Los síntomas neurológicos están determinados por degeneración de la sustancia blanca en el cerebro, médula espinal y nervios periféricos⁽²⁾. La RM de cráneo puede evidenciar zonas hiperintensas en T2 en la médula espinal, atrofia cerebral y del nervio óptico y retardo en la mielinización^(1,6,11,17,18). En tres de nuestros pacientes se evidenció atrofia cerebral en la RM efectuada durante el período sintomático (figura 3) sin compromiso de sustancia blanca, a diferencia de lo descrito en otros casos publicados en donde el compromiso de la sustancia blanca es predominante⁽¹⁹⁾. Destacamos que en el caso 4 no se realizó neuroimagen previo al inicio del tratamiento, siendo normal la RM realizada al año. Normalmente la adquisición de las habilidades cognitivas coin-

cide con la mielinización del sistema nervioso central, por tanto, el retardo en la mielinización conduce a un retraso en la adquisición de las habilidades cognitivas y la atrofia cerebral conduce a la regresión de estas habilidades⁽¹⁸⁾. En los casos 1 y 3, en que se realizó RM de control postratamiento con vitamina B12, la atrofia cerebral revirtió (figuras 3 y 4).

La anormalidad hematológica característica es la anemia megaloblástica, pudiendo presentar también hipersegmentación de los neutrófilos y pancitopenia, que pueden aparecer en la evolución o no manifestarse en absoluto^(2,14). La anemia megaloblástica resulta del fallo de los eritrocitos para madurar. La macrocitosis causada por la deficiencia de la vitamina B12 puede quedar enmascarada en los lactantes por la presencia de una anemia ferropénica, volviendo dificultoso el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina^(1,2). Tres de nuestros casos presentaron un volumen corpuscular medio (VCM) aumentado, y uno con anemia normocítica normocromática que luego de transfusión con glóbulos rojos, reinstaló la anemia con VCM discretamente aumentado.

La cobalamina es necesaria para dos reacciones metabólicas: la remetilación de la homocisteína que forma metionina y la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA (figura 1). Los marcadores bioquímicos para la deficiencia de vitamina B12 son la aciduria metilmalónica y la homocisteinemia aumentada^(10,18). Cuando la cobalamina es deficiente, estos precursores (ácido metilmalónico y homocisteína) se acumulan, por lo que la detección de concentraciones elevadas de éstos es útil y muy sensible para el diagnóstico de la deficiencia de la cobalamina; incluso permite el reconocimiento subclínico, o sea cuando los niveles séricos de vitamina B12 están aún dentro del rango normal, próximos al límite inferior^(4,10,20,21). Los cuatro pacientes presentaron elevada concentración de ácido metilmalónico en orina, lo cual contribuyó a la sospecha de que la encefalopatía fuese secundaria a una alteración en el metabolismo por deficiencia materna de vitamina B12. En el caso de la paciente 1, se evidenció desde el inicio anemia megaloblástica y elevación de la homocisteína en sangre. Cuando se dosificó la vitamina B12 en los pacientes 1, 2 y 3, ya estaban en reparación nutricional, lo que justifica el valor dentro de límites normales. Se solicitó la dosificación de vitamina B12 y homocisteína a las madres, las cuales estaban por debajo de los niveles normales (tabla 1), permitiendo confirmar que estos lactantes presentaban encefalopatías por deficiencia de vitamina B12 secundarias a un déficit materno.

La madre del caso 1 se encuentra en estudio, intentando identificar la causa de su déficit de vitamina B12. A partir del diagnóstico en su hija, a la madre del caso 2 se le rea-

lizó diagnóstico de gastritis crónica atrófica. Desconocemos si las madres de los casos 3 y 4 fueron estudiadas. Destacamos que del interrogatorio, no surgía en ninguna de las cuatro madres que fueran vegetarianas o siguieran alguna dieta en particular que pudiera explicar en alguna de ellas la deficiencia de vitamina B12.

La mayoría de los lactantes experimentan rápida mejoría clínica y de los parámetros hematológicos y bioquímicos en los primeros días luego de iniciado el tratamiento, retrocediendo la apatía, la hipotonía, la anorexia y los movimientos involuntarios⁽⁷⁾. Aunque las anomalías neurológicas y radiológicas en la mayoría de los pacientes con tratamiento desaparecen, hay reportes que enfatizan la permanencia del déficit neurológico y cognitivo generalmente asociado con el retraso en el diagnóstico^(2,4). La atrofia cerebral y la desmielinización reversionen luego de varios meses y el crecimiento recupera su velocidad⁽⁷⁾. En los cuatro pacientes, el asegurar el aporte de fórmula (generalmente enriquecidas en vitamina B12) por gastroclisis continua fue suficiente para objetivar mejoría clínica. Esto también explica que los valores de vitamina B12 en sangre de los casos 1, 2 y 4 no se encuentren por debajo del valor normal. Es por ello que a los fines diagnósticos es fundamental realizar a la madre la dosificación de vitamina B12 en sangre.

No hay indicadores pronósticos identificados para la evolución de la deficiencia de vitamina B12: el nivel plasmático de la vitamina B12 o el de la hemoglobina al inicio del cuadro no parecen ser relevantes en ese sentido⁽²⁰⁾. Se ha planteado que podría ser importantes la edad de inicio de los síntomas así como la duración y severidad de éstos antes del inicio del tratamiento^(5,20,22,23). El paciente 1, con síntomas neurológicos severos y de inicio a los 4 meses, se comportó de forma favorable con un desarrollo a los 18 meses de vida dentro de lo esperado para la edad. Es remarcable la recuperación en la velocidad de crecimiento del perímetro craneano luego del inicio de la suplementación con la vitamina B12 así como la desaparición de la atrofia cerebral evidenciada en la RM de cráneo. De todas formas, la mejoría inicial luego de iniciado el tratamiento no necesariamente resulta en una evolución favorable a largo plazo. Está reportado que las disfunciones a largo plazo, luego de una deficiencia de vitamina B12 prolongada, pueden ser un bajo coeficiente intelectual así como de retraso psicomotor y del lenguaje^(20,23). Por lo antes expuesto, es necesario el seguimiento a largo plazo de todos los casos de deficiencia de vitamina B12 sintomáticos. Asimismo, es muy importante resaltar que si bien en los cuatro casos clínicos que se presentan no hubo gravedad extrema, se han descrito situaciones de lactantes con presentación grave con secuelas neurológicas permanentes⁽⁶⁾.

Una limitación de este estudio es que consiste en un reporte de casos con manifestaciones clínicas neurológicas evidentes. Otros casos con síntomas menos severos o detectados en etapa subclínica a partir de resultados de laboratorio orientadores a una deficiencia de vitamina B12, pueden no haber sido incluidos.

Por tratarse de una afección asintomática al nacer, potencialmente grave, con una prevalencia razonable, para la cual existe un tratamiento fácil de administrar, que es eficaz para prevenir las consecuencias neurológicas y para la cual habría análisis bioquímicos relativamente sencillos y específicos, realizables a gran escala⁽²⁴⁾, se ha propuesto incluir la detección de la deficiencia de vitamina B12 dentro de los programas de pesquisa neonatal, habiéndose reportado recientemente algunas experiencias exitosas en países desarrollados^(25,26).

En conclusión, la deficiencia de vitamina B12 debería ser siempre considerada en el diagnóstico diferencial de lactantes con regresión del desarrollo, movimientos involuntarios de inicio agudo o subagudo, crisis epilépticas y apatía, especialmente si se asocian a anemia megaloblástica o fallo del crecimiento. Tres de los casos descritos ilustran el rechazo de la alimentación complementaria como un síntoma de presentación de la deficiencia de vitamina B12 en lactantes alimentados a pecho exclusivo. El pediatra debería tener presente esta posible causa en los pacientes con dificultad en la introducción de la alimentación complementaria. Si la deficiencia de vitamina B12 se manifiesta en el primer año de vida, es causada prácticamente siempre por una deficiencia materna. Madres veganas y vegetarianas estrictas deberían ser adecuadamente informadas y tomar conciencia sobre la importancia de un adecuado consumo de vitamina B12 durante el embarazo y la lactancia. Los equipos de salud deberían tener en cuenta esta posibilidad también en madres que viven en contextos de pobreza. Es necesario estudiar y eventualmente suplementar con esta vitamina a los lactantes hijos de madres vegetarianas alimentados con pecho directo exclusivo. Si el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 se confirma, las madres deberían ser estudiadas para descartar, en primera instancia, la presencia de una anemia perniciosa y, en todos los casos, recibir tratamiento y asesoramiento por nutricionista. La concentración del ácido metilmalónico urinario y homocisteína en sangre deberían ser medidos siempre porque los parámetros hematológicos y los niveles de vitamina B12 pueden ser normales o estar levemente alterados. En el recién nacido o lactante el tratamiento temprano es fácil, muy efectivo y económico, y puede prevenir un cuadro grave con daño neurológico permanente.

Referencias bibliográficas

1. **Forrellat M, Gómis I, Gautier H.** Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999;15(3):159-74.
2. **Frank Y, Ashwal S.** Neurologic disorders associated with gastrointestinal diseases and nutritional deficiencies. En: Swaiman K, Ashwal S, Ferriero M, Schor N, eds. *Swaiman's pediatric neurology: principles and practice*. 5 ed. Edinburgh: Elsevier-Saunders, 2012:1821-75.
3. **Couce ML, Moure JD, Perez A.** Trastornos del metabolismo de la vitamina B12 y del ácido fólico. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 3 ed. Madrid: Ergon, 2010: 1071-9.
4. **Baumgartner M.** Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol* 2013; 113:1799-810.
5. **Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hrubá 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(6):488-95.
6. **Higginbottom M, Sweetman L, Nyhan W.** A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B12-deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med* 1978; 299(7):317-23.
7. **Dror D, Allen L.** Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66(5):250-5.
8. **Pawlak R, Lester S, Babatunde T.** The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(5):541-8.
9. **García M, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al.** High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(9):1064-70.
10. **Ide E, Van S, Thijs J, Vande S, De Bruyne R, Van M.** Solid food refusal as the presenting sign of vitamin B12 deficiency in a breastfed infant. *Eur J Pediatr* 2011; 170(11):1453-5.
11. **Fréry N, Huel G, Leroy M, Moreau T, Savard R, Blot P, et al.** Vitamin B12 among parturients and their newborns and its relationship with birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 45(3):155-63.
12. **Giugliani E, Jorge S, Gonçalves A.** Serum vitamin B12 levels in parturients, in the intervillous space of the placenta and in full-term newborns and their interrelationships with folate levels. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(2):330-5.
13. **Oh R, Brown D.** Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67(5):979-86.
14. **Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline.** *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington, DC: National Academies Press, 1998.
15. **von U, Bender C, Koletzko B.** Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77(2):137-9.
16. **Rosenblatt D, Whitehead V.** Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36(1):19-34.
17. **de Souza A, Moloi M.** Involuntary movements due to vitamin B12 deficiency. *Neurol Res* 2014; 36(12):1121-8.
18. **Abu I, Rachmiel M, Hoffmann C, Lahat E, Eshel G.** Infantile encephalopathy due to vitamin deficiency in industrial countries. *Childs Nerv Syst* 2009; 25(11):1477-80.
19. **Rossi A, Cerone R, Biancheri R, Gatti R, Schiaffino M, Fonda C, et al.** Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria: neuroradiologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(3):554-63.
20. **Chalouhi C, Faesch S, Anthoine M, Fulla Y, Dulac O, Chéron G.** Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24(8):538-41.
21. **Korenke G, Hunneman D, Eber S, Hanefeld F.** Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163(4-5):196-201.
22. **Black M.** Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008; 29(2 Suppl):S126-31.
23. **Dubaj C, Czyz K, Furmaga W.** Vitamin B12 deficiency as a cause of severe neurological symptoms in breast fed infant: a case report. *Ital J Pediatr* 2020; 46(1):40
24. **Lemes A, Queijo C, Garlo P, Machado M, Queiruga G.** Pesquisa neonatal. *Arch Pediatr Urug* 2012; 83(1):40-4.
25. **Gramer G, Fang J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mütze U, et al.** Newborn screening for vitamin b12 deficiency in germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020; 216:165-72.e4.
26. **Hawthorne S, Levy H.** Can newborn screening for vitamin b12 deficiency be incorporated into all newborn screening programs? *J Pediatr* 2020; 216:9-11.e1.

Correspondencia: Dra. Melania Rosas.
Correo electrónico: rosasmelania@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Melania Rosas ORCID 0000-0002-5466-9469, Conrado Medici ORCID 0000-0002-2533-2541, Aída Lemes ORCID 0000-0002-4606-4291
Alfredo Cerisola ORCID 0000-0003-1277-2828, Pablo Suárez ORCID 0000-0003-4862-8844, Natalia Lombardo ORCID 0000-0002-1674-9919
Alejandra Tourreilles ORCID 0000-0003-1901-160X, Gabriel González ORCID 0000-0002-9375-0913