Déficit de vitamina B12 en un lactante hijo de madre portadora de anemia perniciosa

>>> Las dietas vegetarianas o veganas no deben ser la única alarma de una potencial deficiencia de vitamina B12 en el lactante. Incluso en dietas con aportes bajo los requerimientos normales pueden provocar daños por avitaminosis en el infante con sus consecuencias hematológicas y neurodegenerativas. El caso clínico presentado a continuación fundamenta su atención

>>> AUTORES

Gabriel Dapueto[a], Alejandra Vomero[a], Loreley García[a]

a Clínica Pediátrica B, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

>>> CORRESPONDENCIA

gdapueto@gmail.com

Fuente: Andes pediatr. 2022;93(3):410-415. DOI: 10.32641/andespediatr.v93i3.3506

>>> RESUMEN

En los lactantes, el déficit de vitamina B12 se debe fundamentalmente a carencias nutricionales vinculadas a déficit materno. La mayoría de los casos de déficit materno se vinculan a dietas vegetarianas. La anemia perniciosa es una enfermedad autoinmune que compromete la absorción de esta vitamina, aunque menos frecuente que la carencia nutricional, es también una causa importante de déficit materno.

Objetivo: reportar un caso de déficit de vitB12 en un lactante, secundario a anemia perniciosa en su madre, y revisar los aspectos más importantes de esta enfermedad en la infancia.

Caso Clínico: Lactante de 9 meses, de sexo masculino, sin antecedentes perinatales patológicos, alimentado con lactancia materna, con rechazo persistente a la incorporación de alimentos sólidos desde los 6 meses. Un mes previo a la consulta,

comenzó progresivamente con hiporreactividad, con fluctuación del estado de conciencia, regresión de conductas motoras y vómitos. El hemograma mostró anemia macrocítica y neutropenia. Se confirmó el déficit de vitamina B12 en el lactante. Recibió tratamiento con vitamina B12 intramuscular con buena evolución clínica y de los exámenes de laboratorio. Se confirmó el déficit materno de B12 como causa del déficit en el lactante. No existían restricciones en la dieta materna, por lo que se midieron en la madre los anticuerpos anti factor intrínseco y anti célula parietal que resultaron positivos, diagnosticándose anemia perniciosa.

Conclusiones: El reconocimiento precoz es fundamental para prevenir el desarrollo de daño neurológico potencialmente irreversible. La anemia perniciosa materna debe ser considerada en el caso de niños con anemia megaloblástica, principalmente en aquellos cuyas madres no tengan dietas vegetarianas.

Palabras clave: Anemia Megaloblástica; Déficit de Vitamina B12; Anemia Perniciosa; *Screening* Neonatal; Dieta Vegetariana

>>> INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el rol de los micronutrientes, como la vitamina B12 (cobalamina) y los folatos, así como las consecuencias de su deficiencia, ha sido objeto de investigación[1].

En países en vías de desarrollo del Sudeste Asiático, África y América Central, el déficit de vitamina B12 es considerada una carencia nutricional frecuente[1,2]. En los países desarrollados y en América del Sur se estima que es poco prevalente, si bien no existen estudios de prevalencia de este déficit nutricional[2,3].

En los lactantes, el déficit de vitamina B12 se debe fundamentalmente a carencias nutricionales vinculadas a déficit materno, o más raramente, a defectos genéticos en la absorción o el metabolismo de la vitamina[2,4-7]. La deficiencia materna puede estar causada por dietas con inadecuada cantidad de esta vitamina, la cual se encuentra presente en los productos de origen animal, como las dietas vegetarianas o veganas mal conducidas, o en el contexto de la deprivación de alimentos[2,3,6-9]. La anemia perniciosa es una enfermedad autoinmune en la que se producen anticuerpos anti factor intrínseco, lo que compromete la absorción de esta vitamina. Si bien es menos frecuente que la carencia nutricional, también es causa importante de déficit materno, lo cual puede generar depleción en el lactante[4,5,10,11].

Luego del nacimiento, tanto la leche materna como las fórmulas suplementarias son fuentes adecuadas de B12 para el lactante. En esta etapa, los niveles de este micronutriente están fuertemente relacionados con los niveles maternos. En el estado de deficiencia materna, los niveles en el lactante se verán afectados, tanto por la disminución de la transferencia placentaria, como por bajos niveles en la leche materna[12].

La vitamina B12 es un factor fundamental para la síntesis de ADN, actuando como cofactor en 2 reacciones enzimáticas. En primer lugar, a nivel de la metionina sintetasa, que convierte homocisteína en metionina. La disminución de la actividad de esta enzima resulta en la acumulación de homocisteína. En segundo lugar, a nivel de la metilmalonil CoA mutasa, que convierte metilmalonil CoA en Succinil CoA y su déficit resulta en aciduria metilmalónica y síntesis deficiente de aminoácidos. Estas alteraciones producen clínicamente anemia megalobástica y alteraciones neurológicas[2,6].

Mientras las alteraciones hematológicas son completamente reversibles, los síntomas neurológicos pueden no serlo. Es prioritario el seguimiento a largo plazo para determinar los alcances de esta entidad. Existen pocos estudios que incluyan este aspecto, pero se plantea que la duración y la severidad del déficit pueden estar asociadas a una evolución con secuelas irreversibles[11,13-15].

El objetivo de este trabajo es reportar un caso de déficit de vitamina B12 en un lactante secundario a anemia perniciosa en su madre, para reforzar la importancia de un diagnóstico oportuno y prevenir un daño neurológico potencialmente irreversible.

>>> CASO CLÍNICO

Lactante de 9 meses, de sexo masculino y etnia caucásica, nacido de 39 semanas de edad gestacional con un peso al nacer 3.320 g. No presentó patología en la etapa perinatal. En cuanto a la alimentación, recibió lactancia materna exclusiva desde el nacimiento, presentó rechazo de los alimentos sólidos desde los 6 meses, no lográndose su incorporación a la dieta; sin embargo, su crecimiento era normal. Su madre refería que incluía alimentos de origen animal con regularidad en su dieta. Como antecedentes familiares destacaba que su madre era portadora de hipotiroidismo. No presentaba otros antecedentes familiares a destacar.

Comenzó 1 mes previo a la consulta con rechazo al alimento y concomitantemente 2-3 vómitos al día. Notaban hiporreactividad, llanto menos enérgico, pérdida de sonrisa social y conexión con el entorno, con fluctuación del estado de conciencia en el tiempo. Referían regresión de algunas conductas motoras adquiridas: a los 6 meses lograba sedestación con ayuda e intentaba la prensión de objetos, pero al momento de la consulta no conseguía realizar estas acciones.

En la evaluación antropométrica destacaba un peso de 8.300 Kg (peso/edad P15-P50), una talla de 68 cm (talla/edad P15) y un perímetro cefálico de 47 cm (perímetro cefálico/edad P85), considerando los patrones de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud. Al examen físico se encontraba letárgico, sin afectación hemodinámica. Presentaba palidez cutáneo mucosa marcada. No presentaba alteraciones en la lengua o las faneras. La frecuencia cardíaca era normal y no presentaba soplo cardíaco. No presentaba hepatoesplenomegalia. Del examen neurológico destacaba marcada hipotonía de tronco y miembros. Reflejos osteotendinosos presentes. El resto del examen era normal.

En la analítica sanguínea presentaba ane-

mia macrocítica arregenerativa, con hemoglobina (Hb) de 5,62 g/dL (10,5-13,9), volumen corpuscular medio (VCM) 91 fL (71-85,5), hemoglobina corpuscular media (HCM), 31,7 pg (25-31), ancho de distribución eritrocitario 36,1% (11,6-15), reticulocitosis 20.700 cel/mm^3 (0,9%). Presentaba, además, leucopenia con neutropenia [leucocitos 4800 cel/mm^3(6.000-17.500), neutrófilos de 490 cel/mm^3 (1.500-8.500)] y las plaquetas se encontraban normales [156.000 cel/mm^3 (150-500.000)]. En el frotis sanguíneo se observaba anisocitosis y poiquilocitosis.

La gasometría venosa mostraba acidosis metabólica con hiperlactacidemia: pH 7,37, pCO_2 27,5 mmHg, HCO_3 17,3 mmol/L, BE -8,8 mEq/L. Lactato 4,1 mmol/L. El ionograma y el hepatograma eran normales.

Dada la sospecha clínica de que se tratara de anemia megaloblástica, se evaluaron los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, identificándose bajos niveles plasmáticos de vitamina B12 [< 50 pg/ml (618-925)], homocisteinemia elevada [58 µmol/l (4,68-5,97)], ácido metilmalónico en orina elevado [557 umol/mmol de creatinina (0,11-0,17)] y ácido fólico dentro de valores de referencia (> 0,20 ng/ml). La resonancia magnética de cráneo (RM) fue normal. Los datos de laboratorio con vitamina B12 baja y homocisteinemia y ácido metilmalónico elevados, confirmaron el déficit de vitamina B12 en el lactante.

Se inició tratamiento con vitamina B12 1.000 mcg/ día intramuscular por una semana y luego 1 vez a la semana por 4 semanas. A los 10 días de tratamiento presentó homocisteinemia, ácido metilmalónico en orina y vitamina B12 en rangos normales. Concomitantemente al inicio del tratamiento, se observó franca mejoría de la reactividad e interacción con el entorno, del apetito y del tono. Presentó mejoría hematológica con valores normales de Hb y VCM a los 2 meses de tratamiento. Se continuó tratamiento con una dosis mensual de

1.000 mcg de vitamina B12 por 6 meses. La evolución de los parámetros hematológicos y bioquímicos se muestran en la tabla 1.

>> Tabla 1. Evolución hematológica y bioquímica del lactante luego del inicio del tratamiento con vitamina B12

	Dia 0	Día + 10	Día + 60
Hemoglobina (g/dl)	5,62	6.9	11,5
Volumen Corpuscular Medio (fl)	91	86	72
Vitamina B12 (pg/ml)	50	2000	320
Ácido metilmalónico urinario (umol/ mmol de creatinina)	557	0	0
Homocisteína plasmática (mmol/l)	58	7	7

Se estudiaron en la madre los niveles de vitamina B12 que resultaron menores a 50 pg/ml, identificándose la etiología del déficit en el lactante. El hemograma de la madre no presentaba anemia (Hb 12,7 g/dl) y el VCM y el resto de los parámetros hematológicos eran normales (88,9 fL, HCM 29,6 pg, plaquetas 232.000 cel/mm^3, leucocitos 6.700 cel/mm^3). Dado que no existían restricciones dietéticas que explicaran la deficiencia, se dosificaron anticuerpos anti factor intrínseco y anti célula parietal que resultaron positivos, diagnosticándose anemia perniciosa.

>>> DISCUSIÓN

Si bien en la deficiencia de vitamina B12 la anemia megaloblástica es el elemento más característico, la identificación de sintomatología inicial más inespecífica es fundamental para el diagnóstico precoz[13].

Como en el caso clínico presentado, el rechazo persistente a la incorporación de los alimentos sólidos, puede ser el síntoma de presentación inicial y suele preceder al desarrollo de hipotonía o de anemia clínicamente evidente. Los síntomas iniciales pueden observarse de manera precoz en el primer trimestre de vida. Las manifestaciones clínicas en el lactante pueden aparecer mientras la madre se mantiene libre de síntomas e incluso sin anemia[8,13].

Se ha postulado por diferentes autores que la deficiencia de vitamina B12 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes que manifiestan un fracaso en la adquisición de conductas o regresión del desarrollo psicomotor, como ocurrió en el caso descrito[7].

El resto de los elementos que completan el cuadro clínico como retraso del crecimiento, vómitos, hipotonía, hiporreactividad y anemia megaloblástica, suelen aparecer en la evolución. Con menos frecuencia se han descrito a nivel neurológico la aparición de convulsiones y síntomas extrapiramidales[13].

Respecto a las alteraciones hematológicas, la presencia de anemia macrocítica es el elemento clave que frecuentemente guía el diagnóstico. Se trata de una anemia arregenerativa, que en ocasiones asocia alteraciones en el laboratorio compatibles con hemólisis, como aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina, como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis secundaria de los eritrocitos que completan su maduración megaloblástica 16. La asociación con neutropenia como en el caso presentado se observa en 17-49% de los pacientes. La concomitancia de plaquetopenia es también frecuente y se observa en 44-80%[1]. En algunas series de países en desarrollo, debido a frecuentes carencias nutricionales, la anemia megaloblástica es la causa más frecuente de pancitopenia, con cifras superiores a la aplasia o la leucemia[1].

El paciente del caso presentado no presentaba alteraciones en la RM. Si bien se desconoce si existe asociación entre los cambios iniciales en la RM y el desarrollo de secuelas neurológicas, se identificó que la mayoría de los casos reportados con discapacidad intelectual en la evolución, presentaban atrofia cerebral al momento del diagnóstico[11,13,15,17].

El primer test que suele realizarse para confirmar el diagnóstico es la dosificación de vitamina B12. Este valor es confiable cuando se encuentra en valores muy bajos (menos de 100 pg/ml), pero no es útil para descartar este déficit si se encuentra en valores cercanos al límite inferior de la normalidad. Es conveniente incluir al diag-

nóstico las dosificaciones de ácido metilmalónico en sangre u orina y de homocisteína, que se encuentran aumentados en el 98% de los pacientes con manifestaciones clínicas por déficit de vitamina B12[6]. Permiten, además, monitorizar la respuesta al tratamiento, ya que sus valores descienden rápidamente luego del inicio de la suplementación[1,4,6,18].

La etiología planteada para el déficit en el lactante fue la carencia nutricional vinculada a déficit materno. La ausencia de una dieta vegetariana en la madre, así como la presencia de antecedentes de autoinmunidad, como el hipotiroidismo en el caso presentado, obliga a descartar la anemia perniciosa como causa del déficit materno[4]. El diagnóstico diferencial en el lactante se realiza con alteraciones congénitas de la absorción o el transporte de vitamina B12, y debe ser tenido en cuenta principalmente cuando no se identifica déficit materno[5].

No se ha establecido un tratamiento basado en la evidencia para esta patología en la edad pediátrica[19]. El tratamiento clásico, que se aplicó en este paciente, consiste en la administración intramuscular de esta vitamina a dosis de 1.000 mcg/día por una semana, luego igual dosis semanalmente por un mes y finalmente dosis men-suales hasta la recuperación[2,20]. Existen estudios que demuestran que la vitamina B12 oral a altas dosis podría ser igualmente efectiva, incluso en pa-cientes con anemia perniciosa[19,21]. En pacientes pediátricos, donde en la mayoría de los casos, la absorción de la vitamina no se encuentra comprometida, este tratamiento puede ser considerado, pero debe tenerse en cuenta que en los lactantes el rechazo a los alimentos y la presencia de vómitos pueden hacer que el tratamiento resulte menos confiable. Se requieren guías de práctica clínica respecto a esta patología en la edad pediátrica.

No existen en la actualidad guías clínicas respecto al diagnóstico de déficit de vitamina B12

en el embarazo[22]. Existe creciente interés en la inclusión de este déficit vitamínico en los programas nacionales de pesquisa neonatal. En un estudio recientemente publicado en Alemania, se encontró una prevalencia de este déficit en 1/5.355 recién nacidos, siendo la deficiencia materna de esta vitamina, más frecuente que los errores congénitos del metabolismo estudiados en la mayoría de los paneles[23]. Se han evaluado varias estrategias para su *screening* que incluyen estudios de segunda línea, en general homocisteína y ácido metilmalónico, a pacientes que, en los estudios de primera línea para errores congénitos del metabolismo, presenten niveles de metionina bajos o de propionilcarnitina (C3) elevados[18,23,24]. Considerando que se trata de un problema de salud relevante, en la que existen test adecuados para evaluarla, que se cuenta con un tratamiento efectivo y que su detección en la etapa subclínica podría evitar daños potencialmente irreversibles, se trata de una enfermedad que cumple con los criterios de Wilson y Jungner para la inclusión en programas de pesquisa[25].

>>> CONCLUSIONES

Del análisis del caso clínico concluimos que el reconocimiento precoz del déficit de vitamina B12 en los lactantes es clave para la prevención de secuelas neurológicas potencialmente irreversibles. Las manifestaciones clínicas iniciales, como en el caso presentado, pueden ser inespecíficas lo que puede llevar a retrasos diagnósticos. El déficit de vitamina B12 debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de los lactantes con dificultades en la alimentación, retraso del crecimiento e hipotonía.

La anemia perniciosa materna es una causa infrecuente de depleción de vitamina B12 en el lactante. Sin embargo, debe ser considerada en el caso de niños con anemia megaloblástica cuyas madres no tengan dietas vegetarianas o veganas.

La utilidad clínica y los costos de la inclusión del *screening* de déficit de vitamina B12 en los programas de pesquisa neonatal podría ser evaluada en profundidad en nuestro medio.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

DERECHO A LA PRIVACIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

>>> REFERENCIAS

1.Chandra J. Megaloblastic anemia: back in focus. Indian J Pediatr. 2010;77(7):795-9.
2.Roumeliotis N, Dix D, Lipson A. Vitamin B12 deficiency in infants secondary to maternal causes. CMAJ. 2012;184(14):1593-8.
3.Belen B, Hismi BO, Kocak U. Severe vitamin B12 deficiency with pancytopenia, hepatosplenomegaly and leukoerythroblastosis in two Syrian refugee infants: a challenge to differentiate from acute leukaemia. BMJ Case Rep. 2014;5.
4.Banka S, Roberts R, Plews D, et al. Early diagnosis and treatment of cobalamin deficiency of infancy owing to occult maternal pernicious anemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(4):319-22.
5.Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Huerta Aragones J, Garrido Colino C, et al. Haemolytic anaemia and pancytopenia in an infant of a mother with poorly controlled pernicious anaemia. An Pediatr. 2011;75(4):288-90.
6.Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368(2):149-60.
7.Rodrigues V, Dias A, Brito MJ, et al. Severe megaloblastic anaemia in an infant. BMJ Case Rep. 2011;16.
8.Ide E, Van Biervliet S, Thijs J, et al. Solid food refusal as the presenting sign of vitamin B12 deficiency in a breastfed infant. Eur J Pediatr. 2011;170(11):14535.
9.Garcia-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, 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.Marble M, Copeland S, Khanfar N, et al. Neonatal vitamin B12 deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: identification by expanded newborn screening. J Pediatr. 2008;152(5):731-3.
11.Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, et al. 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.
12.Ohyama W, Yamaoka M, Yokoi K,
et al. Maternal Crohn's disease-related vitamin B12 deficient megaloblastic anemia in an infant. Rinsho Ketsueki. 2016;57(1):15-9.
13.Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S,et al. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. Turk J Pediatr. 2010;52(1):17-21.
14.Benbir G, Uysal S, Saltik S, et al. Seizures during treatment of Vitamin B12 deficiency. Seizure. 2007;16(1):69-73.
20.Hvas A-M, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency-an update. Haematologica. 2006;91(11):1506-12.
21.Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane database Syst Rev. 2018;3(3):CD004655.
22.Rashid S, Meier V, Patrick H. Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. Eur J Haematol. 2020;106(4):450-5
25.Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, et al. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ. 2018;190(14):E422-9.

e32

SIMPLE, MODERNO Y CONFIABLE

- Trabaja directamente a partir del tubo de hemograma (EDTA)
- Método de westergren (método de referencia)
- 32 resultados en sólo 25 minutos
- Sin consumibles y libre de mantenimiento
- No genera desechos

Consulte con su Asesor Comercial.
Más información: ventas@wiener-lab.com

Wiener lab.
@Wiener_lab
@Wienerlabgroup
Wiener lab Group

Wiener lab.

www.wiener-lab.com
marketing@wiener-lab.com