

DIAGNOSI PRECOCE DI DEFICIT NUTRIZIONALE DI VITAMINA B12 IN UN LATTANTE OSSERVATO AL SERVIZIO TERRITORIALE DI NEUROPSICHIATRIA INFANTILE DI MAZARA DEL VALLO

Early diagnosis of nutritional deficiency of vitamin B12 in a nursing infant observed in the Territorial Service of Child Neuropsychiatry of Mazara del Vallo

N. Foderà

Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile di Mazara del Vallo, ASP n. 9 - Trapani

RIASSUNTO

Nel presente articolo si riporta il caso di un lattante di 5 mesi d'età che presentava disturbi neurologici e psicomotori secondari a deficit di Vitamina B12 dovuto a una dieta scarsa di alimenti di origine animale da parte della madre durante la gravidanza. Tale osservazione costituisce una rarità nell'ambito dell'operatività del servizio territoriale di Neuropsichiatria Infantile di Mazara del Vallo perché nella nostra unità operativa la maggior parte delle patologie sono rappresentate da disturbi di carattere psico-sociale, psichiatrico e neurologico (di tipo prevalentemente convulsivo o di esiti di encefalopatie di origine prenatale e post-natale). L'ipovitaminosi B12 costituisce, dunque, una patologia di bassa frequenza per le migliorate condizioni di vita nella nostra società e per le migliori condizioni di assistenza medico sanitaria delle donne in gravidanza e nel parto. L'atipicità del quadro clinico del lattante e i dati anamnestici indicativi di uno stato di malnutrizione della madre prima e durante la gravidanza sono stati gli elementi d'allarme che hanno indirizzato lo specialista a seguire un iter diagnostico verso una patologia dismetabolica.

INTRODUZIONE

Le vitamine sono un insieme molto eterogeneo di sostanze chimiche, normalmente necessarie in minime quantità per i fabbisogni dell'organismo, nel quale regolano una serie di reazioni metaboliche, spesso funzionanti come coenzimi. La carenza di vitamine, che è solitamente definita ipovitaminosi quando la vitamina è

SUMMARY

This article reports the case of a nursing infant 5 months of age with neurological and psychomotor disorders due to vitamin B12 deficiency as a consequence of the fact that the mother during pregnancy followed a free diet with low intake of foods of animal origin. This observation constitutes a rarity within the operation of the Territorial Service of Child Neuropsychiatry of Mazara del Vallo because in our operational unit most of the diseases are psychiatric and neurological diseases (predominantly as a consequence of convulsive attacks and of encephalopathy of prenatal and post-natal origin). So, Hypovitaminosis B12 is a low frequency disease because of the improved living conditions in our society and the better medical health conditions of women in pregnancy and in childbirth. The atypical nature of clinical nursing infant and the anamnestic data indicative of a state of malnutrition of the mother before or during pregnancy were the elements of alarm that addressed the specialist to follow a diagnostic procedure to a dysmetabolic disease.

presente in quantità insufficienti nell'organismo e avitaminosi nei casi, molto più rari, in cui è totalmente assente, ha sintomi specifici a seconda del tipo di vitamina e può causare diversi disturbi o malattie. L'ipovitaminosi può dipendere da una insufficiente assunzione di vitamina con gli alimenti, da un aumentato fabbisogno, come avviene per esempio in gravidanza, o dalla presenza di alterazioni intestinali che ne impediscono

PAROLE CHIAVE

Vitamina B12 - Carenza di vitamina B12 - Alterazioni psicomotorie - Problemi neurologici

KEY WORDS

Vitamin B12 - Vitamin B12 deficiency - Psychomotor impairment - Neurological problems

l'assorbimento, come nel caso di alcune patologie o di alcolismo cronico. Solitamente, la somministrazione di dosi di vitamina, tramite l'alimentazione o integratori specifici, è sufficiente a eliminare i sintomi. Raramente si può manifestare anche la condizione contraria, quella di ipervitaminosi, derivante soprattutto da un eccesso di assunzione di integratori.

Le vitamine si possono suddividere in due grandi gruppi:

- Idrosolubili: non accumulabili dall'organismo e quindi da assumere quotidianamente con l'alimentazione. Si tratta di tutte le vitamine del gruppo B, compreso l'acido folico, della vitamina H, PP e C.
- Liposolubili: vengono assorbite assieme ai grassi alimentari e accumulate nel fegato. La carenza si manifesta quindi in seguito a una mancata assunzione per tempi lunghi. Ne fanno parte la vitamina A, D, E, e K.

La vitamina B12 (cobalamina) è una vitamina idrosolubile, inattivata dalla luce e dal calore, importante per la produzione del materiale genetico nelle cellule e quindi per la crescita e lo sviluppo, per la produzione di globuli rossi nel midollo osseo e per una normale attività del sistema nervoso. La vitamina b12 è presente e utilizzata nella cellula nelle sue due forme di metilcobalamina e deossadenosilcobalamina. La vitamina B12 quindi è in realtà un complesso vitaminico, definibile come complesso vitamina B12, il cui fabbisogno giornaliero nella popolazione adulta e pediatrica secondo i livelli di assunzione giornaliera raccomandati (LARN) dalla Società Italiana di Nutrizione sono riportati di seguito (linee guida 1996):

- Lattante (fino a 12 mesi): 0,5 mcg/die;
- Bambino (età < 4 anni): 0,7 mcg/die;
- Bambino (età < 7 anni): 1 mcg/die;
- Bambino (età < 11 anni): 1,4 mcg/die;
- Adulto, bambino (età > 11 anni): 2 mcg/die;
- Gravidanza: 2,2 mcg/die;
- Allattamento: 2,6 mcg/die.

La vitamina B12 è presente in tutti gli alimenti animali in minime quantità, in particolare nel fegato, nella carne, nel pesce, nel latte e nelle uova, ed è resistente alla cottura¹. Come sopra segnalato il suo fabbisogno minimo giornaliero, normalmente coperto dalla dieta, varia in rapporto all'età cronologica. La condizione di carenza è piuttosto rara e si può manifestare solo

nei casi di dieta vegetariana stretta. In questo caso, è particolarmente delicata la fase della gravidanza, dove la carenza nella madre può avere effetti molto pericolosi per il nascituro. La carenza di vitamina B12 però può derivare anche da altre condizioni cliniche congenite e /o acquisite: anemia pernicioso genetica o autoimmune, gastrite atrofica, fistole ileocoliche, parassitosi intestinale (difillobotriasi, infezione del verme a nastro di pesce) carcinomi, patologie renali ed epatiche ed altre ancora. Nell'infanzia la carenza di vitamina B12 può essere dovuta a un errore congenito di assorbimento e metabolismo, o (più frequentemente) a problemi nutrizionali.

IL DIFETTO CONGENITO PIÙ FREQUENTE È LA MALATTIA DELLA COBALAMINA C, CHE È CAUSATA DALLA MUTAZIONE DEL GENE

MMACH che codifica per una proteina che svolge un ruolo critico nella via metabolica che porta alla formazione di succinil-CoA e metionina².

La vitamina B12 svolge un ruolo importante nel metabolismo intermedio umano. Essa è necessaria nella trasformazione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA (un composto metabolizzato nel ciclo di Krebs per produrre energia) e per garantire l'attività della metionina sintasi, un enzima che catalizza la metilazione dell'omocisteina a formare l'aminoacido essenziale metionina³. La prima reazione, trasformazione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA, è una tappa importante nella sintesi degli acidi grassi; il succinil-CoA entra poi nel ciclo di Krebs, attraverso cui la cellula produce l'energia di cui ha bisogno per vivere, ed è coinvolto nella sintesi dell'emoglobina. In assenza di vitamina B12 (cobalamina), il metilmalonil-CoA si accumula, si formano acidi grassi anomali che si depositano nelle membrane fosfolipidiche. È probabile che la presenza di questi acidi grassi sia in parte responsabile degli effetti neurologici dovuti alla carenza di vitamina B12 (cobalamina). Nella reazione di trasformazione dell'omocisteina a metionina, aminoacido essenziale, si verifica contestualmente la formazione di tetraidrofolato che rappresenta la forma in cui l'acido folico può essere utilizzato dalla cellula a partire dal suo precursore il 5-metil-tetraidrofolato. I derivati dell'acido folico sono indispensabili

nella sintesi delle basi puriniche che insieme alle basi pirimidiniche formano parte della struttura di DNA e RNA. La metionina interviene nella sintesi della colina, dei fosfolipidi e della proteina basica della mielina; la S-adenosil-metionina è un donatore di metili (gruppi CH₃) universale per substrati che comprendono DNA e RNA, ormoni, lipidi e proteine. La mancanza di vitamina B12 (cobalamina) porta all'accumulo da una parte di omocisteina e dall'altra di folato non utilizzabile (l'accumulo di 5-metil-folato è anche chiamata "trappola dei metili" proprio perché il folato è intrappolato come derivato metilato). Questa reazione costituisce il punto di incontro fra la biochimica della cobalamina e quella dell'acido folico e spiega perché la supplementazione di acido folico può in parte correggere i sintomi non neurologici dell'anemia megaloblastica da deficit di vitamina B12 (l'anemia megaloblastica infatti può essere causata anche da una carenza di acido folico). Poiché, nonostante l'apporto di acido folico, i sintomi neurologici permangono, è importante accertare se l'anemia megaloblastica dipenda da una mancanza di acido folico o di vitamina B12 (cobalamina); nel secondo caso infatti una terapia non adeguata comporterebbe la progressione della tossicità neuronale fino a uno stadio non più reversibile (Montgomery et al., 1981). La carenza di vitamina B12 determina l'accumulo di acido metilmalonico e di omocisteina nel sangue e nelle urine e l'insorgenza di manifestazioni cliniche ematologiche, neurologiche e psichiatriche³. Le manifestazioni di tipo neuropsichiatrico sono la conseguenza di una ridotta mielinizzazione o demielizzazione del sistema nervoso centrale come è ben documentato dagli studi finora eseguiti¹. Nei casi in cui il deficit è più prolungato l'iniziale danno alla guaina mielinica è seguita da una successiva degenerazione assonale. Le manifestazioni cliniche da carenza di vitamina B12 nei bambini differiscono con l'età, presentando un continuum da lievi ritardi nello sviluppo psicomotorio a condizioni cliniche pericolose per la vita⁴. I sintomi possono essere difficili da rilevare, in particolare in età infantile, per cui tende ad esservi un ritardo diagnostico di diversi mesi in questo gruppo di età. Diversi studi riportano che anche un deficit moderato di vitamina B12 nei bambini può essere dannoso e che le conseguenze

a lungo termine di un deterioramento neurologico possono persistere dopo che il deficit di cobalamina è stato trattato⁴. I sintomi da carenza di vitamina B12 compaiono durante il secondo trimestre di vita e possono comprendere ritardo di crescita, letargia, ipotonia, apatia, arresto o regressione dello sviluppo psicomotorio, anemia megaloblastica, movimenti involontari (degli arti e della lingua) e alterazioni della pigmentazione della pelle¹⁻⁵. I disturbi neurologici possono precedere qualsiasi segnale di anemia megaloblastica dovuta a carenza di vitamina B12 nel neonato⁶. I bambini nati da madri con carenza di vitamina B12 sono a rischio di sviluppare un deficit nutrizionale di vitamina B12. Pertanto la prevenzione e il trattamento precoce sono necessari per prevenire danni neurologici irreversibili⁷. Di seguito si descrive il caso di un lattante di 5 mesi con deficit nutrizionale di vitamina B12 secondario a carenza materna di vitamina B12 osservato presso l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile di Mazara del Vallo per severi movimenti involontari della lingua.

CASO CLINICO

Il paziente C.G., maschio, è giunto alla nostra osservazione all'età di 5 mesi di vita per l'insorgenza di un disturbo neurologico caratterizzato da movimenti involontari di rotazione della lingua con frequenza pluriquotidiana.

Il lattante, secondogenito, figlio di genitori non consanguinei, è nato da gravidanza a termine (39 settimane) da parto cesareo poiché la madre era già stata precesarizzata. Peso alla nascita 4 kg. Apgar 10 al 1° e 5° minuto.

Gentilizio negativo per malattie di tipo neuropsichiatrico. La madre portatrice di trait beta talassemia, prima e durante la gravidanza ha seguito una dieta povera di alimenti di origine animale, integrata con l'assunzione, per un breve periodo di tempo, di acido folico 5 mg/die e di un preparato orale multivitaminico (Multicentrum, Pfizer consumer Healthcare, Rome, Italy) al fine di garantire un apporto di 2,2 mcg di vitamina B12 al giorno. L'integrazione vitaminica è stata interrotta dopo la nascita del bambino che è stato allattato con latte di formula Humana D.G. (Humana Italia) fino al quinto mese di vita.

Il bambino al momento della presa in carico da parte della nostra U.O. (5 mesi d'età) è stato sottoposto ad esame obiettivo generale e neuropsicomotorio che evidenziavano adeguato sviluppo auxologico: peso 8,9 kg; statura 67,5 cm, circonferenza cranica cm. 43, lieve ipotonia muscolare generalizzata, deficit del linguaggio, rallentamento della motricità globale e segmentaria, assenza del sorriso, apatia e recidivanti movimenti, involontari, di rotazione della lingua in entrambi i lati della bocca. L'esame neurologico, inoltre, escludeva la presenza di anomalie e/o compromissione dei nervi cranici, anomalie di sviluppo del cranio e segni neurologici focali.

La valutazione psicomotoria eseguita con il test Brunet-Lézine metteva in evidenza un'età globale dello sviluppo pari a 3 mesi e 7 gg e un Q.S. Tot = 72 significativamente al di sotto dei valori normali.

I genitori riferivano che alcuni di questi segni, in particolare i movimenti involontari della lingua, erano stati osservati all'età di tre mesi di vita e messi in relazione con stati di nervosismo o con il pianto del bambino. In tale epoca il bambino era stato visitato da un collega pediatra che evidenziava uno sviluppo psicomotorio nella norma.

Il piccolo paziente ai fini dell'inquadramento diagnostico è stato, inoltre, sottoposto ad esami di laboratorio di tipo ematologico, ematochimico, metabolico e neuro funzionale (e.e.gramma) che hanno evidenziato normalità del quadro emocromocitometrico (globuli rossi 5,11 M/uL, HGB 12,7 g/dL, MCV 73.0 fL), della funzionalità dei principali organi parenchimatosi e riduzione consistente del livello sierico di vitamina B12 pari a 77,03 pg/ml (range di normalità 160-850 pg/ml).

L'e.e.gramma, dal canto suo, eseguito in sonno spontaneo, ha rilevato un'organizzazione bioelettrica normale per l'età e assenza di anomalie specifiche e/o aspecifiche indicative di alterazioni di carattere encefalico anche di tipo epilettico.

L'esame RMN encefalo, purtroppo, non è stato eseguito per resistenze di carattere socio-culturale dei familiari benché esso non è risultato, nel presente caso clinico, indispensabile ai fini della diagnosi ma avrebbe sicuramente dato informazioni sul grado di mielinizzazione dell'encefalo.

Sulla base dei dati anamnestico-clinici e degli esami eseguiti, infatti, nonché sulla scorta della correlazione temporale tra insorgenza delle manifestazioni cliniche e dieta ipoproteica della madre prima e durante la gestazione del bambino è stata posta diagnosi di deficit nutrizionale di vitamina B12 per cui si è avviata immediatamente terapia specifica con vitamina B12, svezzamento del lattante ed introdotta nella sua dieta alimenti di origine animale.

L'implementazione vitaminica è stata effettuata per via orale alle dosi di 150 mcg/die per tre settimane seguite dall'assunzione settimanale di un supplemento di vitamina B12 di pari dosaggio (età 6 mesi).

Il monitoraggio clinico-strumentale eseguito nei mesi successivi (7-9 - 11 e 12 mese d'età) ha mostrato che il piccolo paziente presentava un graduale miglioramento delle condizioni cliniche di base con risoluzione completa della sintomatologia già al nono mese di vita e, sul piano dei dati di laboratorio, è stato possibile rilevare una normalizzazione del livello sierico di vitamina B12.

Il suo valore sierico al 7° mese d'età era pari a 948 pg/ml (valori di riferimento 208-963 pg/ml) subito dopo la terapia con vitamina B12, e si stabilizzava definitivamente, in assenza di terapia, a valori di 511 ng/ml (valori di riferimento 208-964 ng/ml) nel successivo controllo eseguito all'11° mese di vita del bambino.

Nel corso del follow-up si è registrato la risoluzione dell'ipotonia muscolare, dell'apatia e dei movimenti anomali della lingua che hanno rappresentato il sintomo guida nell'iter diagnostico. L'esame testologico di controllo dello sviluppo psicomotorio con il Brunet-Lézine eseguito all'11° mese di vita ha, infatti, rilevato che lo sviluppo del bambino ha raggiunto valori nel range della normalità: età globale dello sviluppo pari a 11 mesi e Quoziente di Sviluppo = a 99.

L'ultimo controllo neuropsichiatrico avvenuto al 12° mese d'età ha ulteriormente confermato che il bambino ha acquisito competenze e abilità neuromotorie e cognitive proprie della sua età cronologica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo caso sottolinea come lo specialista neuropsichiatra infantile, che opera in un servizio territoriale,

nel valutare un arresto dello sviluppo psicomotorio e disturbi di carattere neurologico deve prendere in considerazione non solo patologie classiche di ordinario riscontro in tali strutture quali disturbi epilettici, esiti di cerebropatia fissa e /o evolutiva, patologie di carattere funzionale e/o secondarie a sfavorevoli condizioni socio-ambientali ma anche patologie di ordinario riscontro in ambienti ospedalieri come il caso in esame.

Nella fattispecie l'importanza dei dati anamnestici e dei segni clinici guida obiettivamente all'esame generale (movimenti spontanei, involontari, anomali della lingua, assenza di segni neurologici focali) da un lato, e la pensabilità dell'esistenza di quadri dismetabolici inabituali dall'altro hanno permesso all'operatore di programmare esami diagnostici che permettessero una diagnosi differenziale tra patologie di tipo parossistico e patologie di carattere dismetabolico.

Ciò ha consentito di escludere attraverso l'esame e.e.grafico le principali encefalopatie età dipendenti del primo anno di vita (encefalopatie epilettiche, cerebropatie malformative e di altra eziologia) e dall'altro ha permesso di concentrarsi su patologie secondarie a carenza di vitamine. Deficit di cobalamina deve essere considerata una diagnosi differenziale nei bambini con sintomi lievi. Durante la gravidanza la vitamina B12 è attivamente trasferita al feto attraverso la placenta e raggiunge il doppio del livello di siero materno ⁸. Il livello di deposito della vitamina B12 neonatale è di circa 25-50 µg alla nascita. Questi depositi sono generalmente sufficienti per circa 6-12 mesi in un bambino normale. Pertanto, la mancanza di vitamina B12 nei primi 6-12 mesi si verifica solo nei neonati con deficit materno di vitamina B12 ⁹.

In tal modo gli accertamenti ematologici e dismetabolici sono stati calibrati a rilevare la presenza di un deficit di vitamina B12 che ha permesso di poter fare diagnosi precoce e trattare tempestivamente un disturbo metabolico che se non adeguatamente curato dà esiti prognostici sfavorevoli. Purtroppo la mancata possibilità di eseguire una RMN cerebrale ha impedito di valutare l'eventuale grado di compromissione del SNC e di fare una prognosi a lungo termine benché il bambino con la terapia effettuata presenti, in atto, uno sviluppo psicomotorio adeguato e abbia superato i disturbi neurologici manifestati. Si fa presente che per il caso in esame la scelta della terapia orale con vitamina B12 non è casuale ma è in linea con diversi studi caso-controllo e di serie che hanno riportato pari efficacia della terapia orale rispetto a quella per via intramuscolare. La terapia orale, inoltre, sembra avere il vantaggio di non sviluppare effetti collaterali (movimenti involontari che interessano il viso, la lingua e gli arti) durante il trattamento terapeutico così come, invece, può verificarsi con la somministrazione intramuscolare della vitamina B12. Il caso esaminato testimonia l'importanza di controllare adeguatamente l'assunzione materna di vitamina B12 durante la gravidanza mediante supplementazione che, nel caso di madri vegane o a dieta vegetariana, dovrebbe essere significativamente superiore a quella di solito data e anche la necessità di un monitoraggio clinico, biochimico e metabolico nei bambini nati da tali madri. Questo caso clinico evidenzia, infine, la necessità di considerare possibile una carenza neonatale di vitamina B12 anche se i parametri ematologici non siano indicativi di una anemia megaloblastica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Dror DK, Allen LH. *Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanism*. Nutrition Reviews 2008;66:250-5.
- 2 Watkins D, Rosenblatt DS. *Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism*. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157:33-44.
- 3 Guez S, Chiarelli G, Menni F, et al. *Severe vitamin B12 deficiency in an exclusively breastfed 5-month-old Italian infant born to a mother receiving multivitamin supplementation during pregnancy*. BMC Pediatrics 2012;12:85.
- 4 Bjorke-Monsel AL, Ueland PM. *Cobalamin status in children*. J Inher Metab 2011;34:111-9.
- 5 Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, et al. *Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment*. Pediatr Emerg Care 2008;24:538-41.
- 6 Campbell CD, Ganesh J, Ficicioglu C. *Two newborns with nutritional vitamin B12 deficiency: challenges in newborn*

screening for vitamin B12 deficiency. *Haematologica* 2005;90(Suppl. 12):ECR45.

⁷ Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary Vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1977;77:137-9.

⁸ McPhee AJ, Davidson GP, Leahay M, et al. Vitamin

B12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child* 1988;63:921-3.

⁹ Giugliani ER, Jorge SM, Goncalves AL. 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;41:330-5.

Sites consulted on the internet:

<http://www.epicentro.iss.it/>

<http://www.pharmamedix.com/index.php>

CORRISPONDENZA

Nicolò Foderà, via Furia Tranquillina 3, 91026 Mazara del Vallo (TP) - E-mail: foder.nicolo@gmail.com