

Articole originale

DESPRE NEJUSTIFICATA INACTUALITATE A UTILIZĂRII VITAMINEI B12 ÎN PSIHIATRIE

Răzvan Aanei

Secția de Psihiatrie

Spitalul Municipal „Sfinții Doctori Cosma și Damian” Rădăuți

Rezumat

*Consecințele somatice ale deficienței de vitamine din complexul B sunt la ora actuală binecunoscute. Pornind de la semne de tip anemie și culminând cu manifestări encefalopate, tablourile clinice sunt elocvente clinicianului de azi, iar pacientul poate beneficia rapid de tratament. În schimb, despre manifestările psihotice asimilate carenței de vitamina B12 puține studii au fost publicate. Recunoscută ca potențial evolutiv în anemia Biermer încă din secolul trecut, psihoza secundară deficitului exclusiv de B12 a scăpat atenției medicale. În cadrul acestui articol vor fi prezentate coordonate istorice despre revizuirea anumitor sindroame odată cu progresele științifice în materie de nutriție, câteva repere farmacologice ce vizează vitamina B12 și trei cazuri de deficite nutriționale care s-au soldat cu tablouri psihiatrice severe - două cazuri publicate de o echipă de psihiatri din Israel și un caz survenit într-o secție de hematologie din India. **Cuvinte cheie:** deficiență vitamina B12, anemie Biermer, psihoză, halucinații, delirium.*

Abstract

*The somatic consequences of vitamin B deficiency are currently well-known. Starting with anemic signs and symptoms and culminating with encephalopathic manifestations, the clinical pictures are eloquent to today's clinician, and the patient can quickly benefit from treatment. In contrast, few studies have been published regarding the psychotic manifestations due to vitamin B12 deficiency. Recognized as a possible outcome in Biermer's anemia since the last century, psychosis secondary to B12 deficiency has escaped medical attention. This article will present historical coordinates on certain psychiatric syndromes along with the scientific advances in nutrition, pharmacological benchmarks regarding vitamin B12 and three cases of nutritional deficiencies that have resulted in severe psychiatric psychopathology – two cases published by a team of psychiatrists from Israel and one case from a hematology department in India. **Keywords:** vitamin B deficiency, Biermer anemia, psychosis, hallucinations, delirium.*

* Adresă corespondență autor: Dr. Răzvan Aanei, MD, Secția de psihiatrie, Spitalul Municipal Rădăuți, Suceava, E-mail: razvan_aanei@hotmail.com

Introducere

După toate progresele înregistrate în ultimul secol de medicină ca știință, nouă ca și clinicieni, anumite adevăruri medicale ni se par ca aparținând banalului medical de zi cu zi. Acum nu ne mai surprinde faptul că malnutriția prin spolierea cronică a organismului de nutrienți esențiali poate provoca de la cele mai mundane prezentări la medic până la cele mai tragice deznodăminte. La ora actuală, prin mijloacele performante de investigații, medicul poate descoperi cu promptitudine cauza suferinței bolnavului, explicația mecanismului patogenetic este la îndemână, iar tratamentul poate fi acordat fără întârziere. Toate aceste credințe medicale și comportamentele datorate lor ni se par a fi parte intrinsecă din normalitatea medicală. Așa trebuie să fie lucrurile și dacă cumva e o situație excepțională care împiedică cadența normală a firii se face tot posibilul pentru a aduce excepționalul înapoi pe tărâmul normalității. Dar lucrurile nu au stat dintotdeauna astfel. Au existat vremuri când mii de oameni muureau în urma scorbutului și a pelagrei, fără a se cunoaște cauzele. La începutul secolului al XX-lea, în SUA, timp de câteva decenii, pelagra provoca, de pildă, 7.000 de morți pe an (1). Considerând-o a fi o boală transmisibilă, guvernul american a declanșat măsuri preventive de carantină pentru a ține la distanță valul infecțios. Abia după ce a fost recunoscută a avea la bază o deficiență nutrițională, statul american și-a modificat anumite politici în ceea ce privește îmbogățirea alimentelor de pe raft cu nutrienți esențiali.

Repere istorice

Din punct de vedere istoric, manifestările psihiatrice datorate deficitelor de vitamine din complexul B datează încă din secolul al XIX-lea. Anemia fatală idiopatică a fost consemnată de către Addison încă din 1849. Descrisă ca fiind o boală de lungă durată cu deznodământ tragic și a cărei origine scapă medicului, a fost observat că starea suferindului prezintă spre final „întunecări ale minții”. La începutul secolului XX Langdon atrage atenția asupra schimbărilor comportamentale la bolnavii suferinzi de anemie pernicioasă. Din cei nouă pacienți ai săi, unul era depresiv, unul a fost instituționalizat, iar altul a fost bolnav mintal timp de doi ani, timp în care a avut halucinații auditive (2). În anii ‘30 ai secolului trecut, mai multe molecule din complexul B au fost

identificate și potențialul rol în neuropsihiatrie a început să fie supus investigațiilor. Studii experimentale au demonstrat că deprivarea vitaminică poate duce la tulburări psihice cu mult timp înaintea instalării manifestărilor somatice. Depletizarea acută de anumite vitamine din grupul B și tablourile psihiatrice secundare au condus cercetătorii din vremea respectivă, la reevaluarea etiologiei unor psihosindroame care inițial nu erau considerate a avea o bază nutrițională (3). Encefalopatia Wernicke spre exemplu, având un tablou clinic zgomotos și un prognostic sumbru, a impresionat clinicienii secolului trecut prin reversibilitatea uneori completă a simptomelor datorată administrării de doze mari de vitamina B1. Odată cu trecerea timpului, tiamina și acidul nicotinic au căpătat cea mai mare importanță în neuropsihiatrie, celelalte elemente cum ar fi piridoxina, acidul pantotenic și riboflavina fiind crezute a fi la baza simptomelor ancilare. Un alt val de interes medical a urmat în anii ‘60 prin cercetările lui Holmes și Smith. Aceștia au demonstrat că tulburările psihice asociate anemiei - cum ar fi tulburările afective, schizofrenia, paranoia și episoadele de delirium - nu sunt rare și răspund prompt la tratamentul cu vitamina B12, evidențiind faptul că simptomele psihice pot uneori preced cu luni sau chiar ani instalarea anemiei sau manifestările neurologice periferice (4, 5).

Repere moleculare

Numeroase vitamine din complexul B au roluri esențiale în procesele metabolice cerebrale. Tiamina este o coenzimă implicată în transmisia optimă a impulsurilor nervoase și în metabolismul carbohidraților, îndeosebi prin acțiunile sale oxidative asupra piruvatului. Acidul nicotinic și nicotinamida reprezintă elemente esențiale ale coenzimelor necesare în metabolismul glucozei. Piridoxina după ce este convertită în piridoxal fosfat devine o coenzimă fundamentală multiplelor sisteme enzimatice necesare desfășurării proceselor metabolice cerebrale. Acidul pantotenic intervine în formarea de acetilcolină și implicit în menținerea neurotransmisiei atât la nivel cortical, cât și la nivel subcortical (6).

Vitamina B12 (cobalamina), cea mai mare și cea mai complexă din grupul vitaminelor B, este implicată în metabolismul fiecărei celule a corpului omenesc. Participând în mod direct la sintetizarea de mielină contribuie la menținerea integrității axonale, iar la nivelul măduvei osoase este implicată în dezvoltarea și ma-

turarea liniei eritrocitare.

Absorbția vitaminei B12 se produce în mod natural la nivel gastric, ea fiind eliberată în mediul acid din stomac și ulterior legată de proteina R. Enzimele pancreatice descompun complexul B12-proteină R la nivelul intestinului subțire. După descompunere, factorul intrinsec (secretat de celulele parietale din mucoasa gastrică) se leagă de vitamina B12. Factorul intrinsec este necesar pentru absorbția vitaminei B12 la nivelul ileonului terminal (7).

În plasmă, vitamina B12 circulă legată de transcobalamina I și II. Furnizarea de vitamina B12 la nivelul țesuturilor este realizată prin intermediul transcobalaminei II. Reabsorbția hepatică ajută la reținerea vitaminei B12, ficatul având capacitatea de a depozita cantități mari - depozitele hepatice de vitamina B12 pot susține nevoile fiziologice ale organismului timp de 3-6 ani în cazul în care factorul intrinsec este absent (7).

În mod frecvent, carența primară de vitamina B12 este datorată absorbției defectuoase, însă aceasta apare și la vegetarienii care nu își suplimentează dieta cu vitamine de sinteză. În mod clasic, deficitul se soldează cu anemie megaloblastică, neuropatie periferică, sindrom de neuron motor și în cazuri grave apare paranoia (nebungie megaloblastică).

Deficitul de vitamina B12 are repercusiuni pe termen lung și la nivel cardiovascular. Fiind cofactor enzimatic în metabolismul homocisteinei, un nivel plasmatic deficitar de vitamina B12 contribuie la instalarea hiperhomocisteinemiei și astfel accelerează procesul de ateroscleroză (8).

Din punct de vedere neurologic, deficitul de B12 se soldează cu degenerare neuronală. Neuronii motori afectați se micșorează odată cu acumularea de lipide la nivel intracelular (lipofuscină), iar proliferarea astroglii și a microglii acompaniază procesul degenerativ. Moartea neuronilor motori periferici medulari duce la denervare și la instalarea atrofiei secundare a grupelor musculare corespondente (9).

Degenerarea neuronală produsă la nivel cerebral în contextul deficitului de vitamina B12 poate duce la instalarea demenței. Deși mecanismul exact al insultei neurologice rămâne neclar, este incriminat nivelul scăzut de S-adenozilmetionină, aceasta fiind necesară metilării fosfolipidelor mielinice. Deficitul de S-adenozilmetionină ar putea fi datorat unei activități reduse a metionin-sintetazei sau acu-

mulării de homocisteină, metilmalonat și propionat, oferind astfel un substrat anormal pentru sintetizarea de acizi grași necesari tecii de mielină (10).

Despre consecințele psihiatrice asimilate carenței de vitamina B12 a fost publicat în ultimii ani un număr redus de studii. În mod clasic au fost descrise în literatură manifestările depresive rezistente la tratamentul cu psihotrope și tulburările psihotice trenante (cu coloratură preponderent paranoidă). Descrierea psihozelor datorate deficitului de vitamina B12 apar consemnate în literatura de specialitate în număr mic sub forma prezentărilor de caz ca fiind datorate, fie unui deficit exclusiv de vitamina B12, fie unui context mixt (un substrat endocrinologic agravat în contextul deficitului de B12). Cele mai timpurii cercetări au luat naștere la începutul secolului trecut sub forma seriilor de cazuri în care a fost raportată incidența psihozelor ca fiind 0 - 16% din totalul pacienților cu anemie pernicioasă (11). Spre finalul secolului XX, Zucker et al. a descoperit că din cei 15 pacienți ai săi, 10 aveau manifestări psihiatrice de tipul ideilor delirante de urmărire, iar din aceștia 7 aveau ca simptome adiționale halucinații (preponderent auditive) (12, 13).

În cele ce urmează vor fi descrise trei cazuri de deficite de vitamina B12 care au culminat cu un tablou clinic de psihoză de un înalt polimorfism, dintre acestea două survenind la persoane tinere fără antecedente personale sau heredocolaterale notabile, iar un caz debutând la o persoană ale cărei semne somatice coroborate cu simptomatologia psihiatrică au putut conduce rapid la suspiciunea unei carențe de vitamina B12.

Cazul nr. 1

Pacientă tânără, în vârstă de 18 ani, cu statut socio-economic precar, necăsătorită, fără copii, fără antecedente personale patologice sau heredocolaterale semnificative, este internată în regim de urgență în secția de psihiatrie pentru anxietate severă, intensă labilitate emoțională, halucinații vizuale complexe propriuzise cu impact afectogen negativ - un monstru uriaș de culoare neagră și cu o față oribilă care încearcă să o strânguleze - și comportament bizar delirant-halucinator. Simptomatologia a debutat în urmă cu cinci luni sub forma unui sindrom astenic care în timp a avut parte de o evoluție lent progredientă caracterizată prin iritabilitate, fatigabilitate, dispoziție depresi-

vă, hiperestezie globală și tulburări hipnice. Culminarea psihotică a dus la internarea pacientei în secția de psihiatrie. Examinarea psihiatrică din momentul internării a relevat un tablou psihopatologic polimorf de tip psihotic și intens încărcat afectiv. BPRS la internare a avut un scor de 63 de puncte. La examinarea somatică și neurologică nu au fost decelate semne obiective care să indice prezența unei afecțiuni somatice. Examenul paraclinic (hemoleucograma, electroliți, probe hepatice și renale, TSH, acid folic seric) s-a încadrat în limitele normale. Evaluarea nutrițională a decelat un consum foarte scăzut de proteină animală.

A fost inițiat tratament neuroleptic cu Risperidonă cu 1mg/zi per os, doză care a fost titrată la 3 mg/zi. De-a lungul a două luni de tratament antipsihotic nu s-a înregistrat nicio ameliorare a simptomatologiei, motiv pentru care s-au efectuat EEG, CT cerebral și o nouă baterie de analize sangvine (inclusiv vit. B12 și homocisteina serică). EEG-ul și CT-ul cerebral au fost normale. În schimb, analizele de laborator au înregistrat nivele scăzute de vitamina B12 (75 pg/ml, normal: 157-1059 pg/ml) și nivele crescute ale homocisteinei serice (28 μmol/L, normal: 5-15 μmol/L).

Medicația antipsihotică a fost abandonată pentru ca ulterior să se instituie tratament cu hidroxicobalamină intramuscular (1000 μg de trei ori pe săptămână timp de șase săptămâni urmat de injecții săptămânale timp de șase săptămâni). După șase săptămâni de tratament injectabil cu vitamina B12, simptomatologia psihotică s-a ameliorat. După trei luni de tratament BPRS a scăzut la 28 puncte, vitamina B12 serică a crescut la 250 pg/mL, iar homocisteina serică s-a normalizat. Controlul la un an relevă remisiune completă, pacienta urmând tratament ambulatoriu cu vitamina B12 300 mg/zi per os (14).

Cazul nr. 2

Pacientă în vârstă de 23 de ani, cu educație precară, divorțată de doi ani, fără copii, fără antecedente personale patologice sau heredo-colaterale notabile este internată în regim de urgență în secția de psihiatrie pentru comportament bizar în contextul psiho-productivităților psihosenzoriale, sentimente de groază, halucinații auditive complexe cu conținut negativ - voci amenințătoare aparținând unor oameni necunoscuți - și episoade frecvente de halucinații vizuale diurne și nocturne terifiante - imagini cu oameni care încearcă să o

rănească, idei delirante de urmărire și persecuție nesistematizate, fugă de idei și insomnii secundare halucinațiilor. Simptomatologia a debutat insidios în urmă cu patru luni sub forma unui sindrom anxios care, înrăutățindu-se de-a lungul acestei perioade, a căpătat valențe depresive și a culminat în săptămână anterioară internării cu simptome psihoproductive. Examenul psihiatric de la internare a relevat un tablou psihopatologic polimorf sugestiv pentru psihoză acută. BPRS la internare a însumat 58 de puncte. Examenul somatic general și neurologic nu au descoperit semne sau simptome sugestive. Examenul paraclinic a decelat o anemie normocitară (Hb = 10,5 g/dL). EEG și CT cerebral fără modificări.

A fost introdusă medicație antipsihotică cu Olanzapină 5 mg/zi per os, doză care a fost titrată la 15 mg/zi. După șase săptămâni de tratament antipsihotic nu au fost obținute rezultate satisfăcătoare. A fost efectuată o nouă baterie de analize având în vedere vitamina B12 și homocisteina serică. S-au înregistrat nivele scăzute ale vitaminei B12 (95 pg/mL, normal: 157-1059 pg/mL) și nivele crescute ale homocisteinei serice (19 μmol/L, normal: 5-15 μmol/L). Tratamentul cu Olanzapină a fost întrerupt și s-a instituit tratament cu hidroxicobalamină intramuscular 1000 μg de trei ori pe săptămână timp de șase săptămâni urmat de injecții săptămânale timp de șase săptămâni. Recuperarea completă s-a produs în decursul a opt săptămâni. La finalul celei de-a opta săptămâni de tratament s-a observat scăderea BPRS (22 de puncte), creșterea nivelului de vitamina B12 (1850 pg/mL) și normalizarea homocisteinei serice (12 μmol/L). Reevaluarea la un an a regăsit pacienta în bune condiții fizice și psihice (14).

Cazul nr. 3

Pacientă în vârstă de 44 de ani, din mediul rural, internată inițial la un spital general din mediul rural pentru anemie severă și ulterior transferată în secția de hematologie dintr-o clinică universitară dezvoltă brusc la începutul internării agitație psihomotorie, discurs incoerent, comportament agresiv, dezorientare temporo-spațială, halucinații vizuale cu agravare nocturnă, dromomanie, severe tulburări prosexo-mnezice și tulburări hipnice. Anterior decompensării psihotice, medicul curant a reușit prin intermediul anamnezei să surprindă faptul că pacienta a avut în ultimele trei luni paretezii intense la nivelul membrelor inferioare, palpitații și dispnee de efort. Examenul

somatic și neurologic a decelat paloare severă a mucoaselor, papile gustative atrofice și reflexe osteotendinoase global diminuate. Analizele de laborator au decelat anemie severă (Hb = 5 g/dL, normal: 12-16 g/dL), trombocitopenie (137 000/μL, normal: 150 000 – 400 000/μL), hipovitaminoză B12 (62,94 pg/mL, normal: 204-946 pg/mL). A fost pus diagnosticul de delirium secundar unui deficit de vitamina B12 (cel mai probabil de cauză carențială). Ulterior i-au fost administrate pacientei două unități de sânge și s-a inițiat tratament injectabil cu vitamina B12 intramuscular 1000 μg/zi timp de o săptămână în asociere cu preparate orale de fier și acid folic timp de o săptămână. Spre finalul săptămânii s-a observat rezoluția completă a tabloului psihiatric în paralel cu îmbunătățiri notabile ale hemoleucogramei (15).

Discuții

Primul caz prezentat relevă o decompensare psihotică acută la o tânără pacientă fără istoric psihiatric. Deși anterior internării au existat simptome asteniforme, prin caracterul lor nespecific au putut fi trecute cu vederea cu ușurință de către pacientă. Chiar și după accentuarea simptomelor, pacienta nu a considerat a fi necesară prezentarea la medic. Abia când s-a ajuns la climaxul psihopatologic, coloratura psihotică a tabloului clinic a forțat pacienta să se interneze. Adoptând punctul de vedere al clinicianului, cel mai probabil s-a văzut în fața unei tulburări psihotice polimorfe care a survenit după un prodrom depresiv. Pe baza semnelor și simptomelor clinice a fost instituit tratament cu un anti-psihotic de a doua generație care a fost crescut gradual. Interesant este că în loc să schimbe anti-psihoticul sau să recurgă la o asociere de două anti-psihotice, clinicianul a decis o reevaluare paraclinică, moment în care a fost decelată hipovitaminoza B12. Nu e de mirare cât de ușor a scăpat atenției clinicianului. Vorbim despre o simptomatologie psihotică care apăruse la o pacientă tânără, fără teren morbid, cu examen clinic și paraclinic normal. E de notat faptul că după aflarea terenului biologic care a dus la manifestarea psihopatologică, intervalul de timp necesar pentru ameliorarea simptomatologiei a fost de ordinul lunilor. Spectaculozitatea cazului vizează patru lucruri: *în primul rând*, faptul că pacienta a putut beneficia de un tratament cauzal (lucru rar întâlnit în psihiatrie); *în al doilea rând*, remisiunea totală după tratament adecvat cu

vitamina B12; *în al treilea rând*, prognosticul pe termen lung (pacienta știindu-se la risc de a dezvolta tulburări psihotice secundare deficitului de B12, poate evita reapariția simptomelor prin administrarea profilactică de B12 per os); *în al patrulea rând*, simplitatea tratamentului.

Al doilea caz, foarte asemănător primului caz prezentat, surprinde în plus un sindrom anemic care fusese inițial trecut cu vederea. Cel mai probabil atunci când fost pusă în balanță cu sonoritatea tabloului psihopatologic, anemia căzuse în plan secund. Abia după ce evoluția clinică se afla într-un moment de stagnare a fost decisă reevaluarea biologică și reactualizarea tratamentului. Din nou, este remarcabilă dispariția simptomelor după tratament exclusiv cu B12.

Al treilea caz vizează o pacientă cu o anemie severă și cronică neglijată care dezvoltă un episod acut de delirium. Pe baza semnelor fizice și a investigațiilor paraclinice s-a putut decela rapid cauza simptomatologiei psihiatrice și instituirea unui tratament adecvat. Deși nu sunt oferite informații despre evoluția pe termen lung a pacientei, e de remarcat revenirea promptă în decurs de o săptămână după tratament de substituție cu B12, acid folic și fier.

Bibliografie

1. Bollet AJ. *Politics and pellagra: the epidemic of pellagra in the U.S. in the early twentieth century.* *Yale J Biol Med.* 1992 May-Jun; 65(3): 211-221.
2. Langdon FW. *Nervous and mental manifestations of pre-pernicious anemia.* *JAMA.* 1905; 45: 1635-1638.
3. Spies TD, Aring CD, Gelperin J. *The mental symptoms of pellagra: their relief with nicotinic acid.* *American Journal of the Medical Sciences.* 1938; 196: 461-475.
4. Holmes JM. *Cerebral manifestations of vitamin B12 deficiency.* *British Medical Journal.* 1956; 2: 1394-1398.
5. Smith ADM. *Megaloblastic madness.* *British Medical Journal.* 1960; 2: 1840-1845.
6. Kaushansky K, Kipps TJ. *Vitamin B12, folic acid and the treatment of megaloblastic anemias.* În: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editori. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Eleventh edition.* New York: McGraw Hill Companies; 2006. p. 1452.
7. Johnson LE. *Vitamina B12.* În: Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M, editori. *Manualul Merck. Ediția a XVIII-a.* București: Editura All; 2009. p.

- 37-38.
8. Awtry EH, Colluci WS. Cardiac manifestations of systemic disease. În: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editori. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: McGraw-Hill Companies; 2008. p. 1499.
 9. Robert H, Brown J. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disease. În: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editori. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: McGraw-Hill Companies; 2008. p. 2572.
 10. Bird TD, Miller BL. Dementia. În: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editori. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. USA: McGraw-Hill Companies; 2008. p. 2546-2547.
 11. Woltman MS. The mental changes associated with pernicious anemia. *American Journal of Medicine*. 1918; 80: 435-449.
 12. Zucker DK, Livingston RL, Nakra R. B12 deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review. *Biological Psychiatry*. 1981; 16: 197-205.
 13. Modell S, Naber D, Muller-Spahn F. Paranoid psychosis in a patient with hypothyroidism and vitamin B12 deficiency. *Nervenarzt*. 1993; 64(5): 340-2.
 14. Masalha R, Chudakov B, Muhamad M, Rudoy I, Volkov I, Wirguin I. Cobalamin-Responsive Psychosis as the Sole Manifestation of Vitamin B12 Deficiency. *IMAJ*. 2001; 3:701-703.
 15. Tripathi AK, Verma SP, Himanshu D. Acute Psychosis: A Presentation of Cyanocobalamin Deficiency Megaloblastic Anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2010; 26(3): 99-100.