

Compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina B12 en lactante hijo de madre vegetariana. Caso Clínico

PAULINA BRAVO J.¹, JUDITH IBARRA C.², MARCELA PAREDES M.³

1. Nutriólogo Pediatra, Unidad de Nutrición Pediátrica. Clínica Santa María. Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos (INTA), Universidad de Chile.
2. Pediatra, Hospital La Serena.
3. Neuróloga Infantil, Servicio de Pediatría, Clínica Santa María.

ABSTRACT

Hematological and neurological compromise due to vitamin B12 deficit in infant of a vegetarian mother: case report

Introduction: Vitamin B12 deficiency is extremely common in strict vegetarians and their variants. Infants of vegetarian mothers have a higher risk of deficiency and are more prone to its effects. **Objective:** To report a case in order to warn people about the importance of suspected vitamin B12 deficiency in children of vegetarian mothers. **Case report:** A 12-month old infant, daughter of a longtime vegetarian woman, who presented neurological and hematological compromise due to vitamin B12 deficiency, is discussed. After a short period of parenteral administration of cyanocobalamin and enteral nutrition, the patient evolved with clinical and laboratory improvement, although she still had residual development delay. **Conclusions:** Vitamin B12 deficiency is often not suspected by the pediatrician in healthy infants. Clinical manifestations can be nonspecific, such as apathy, food refusal and progressive impairment of psychomotor development. A nutritional anamnesis performed on the mother (with great emphasis on those strict vegetarians) to estimate her reserves in the period prior to, during and after delivery can be critical to detect the risk of this vitamin deficiency in young children. (**Key words:** Vitamin B12, vegetarianism, megaloblastic anemia, delayed psychomotor development).

Rev Chil Pediatr 2014; 85 (3): 337-343

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de vitamina B12 es una de las complicaciones del vegetarianismo y sus variantes. Los lactantes de madres vegetarianas tienen mayor riesgo de deficiencia y son más lábiles a sus efectos. **Objetivo:** Relatar un caso para alertar sobre la importancia de la sospecha de deficiencia de vitamina B12 en hijos de madres con hábito vegetariano. **Caso clínico:** Se presenta una lactante de 12 meses, hija de una mujer

Recibido el 9 de octubre de 2013, devuelto para corregir el 12 de diciembre de 2013, segunda versión 21 de enero de 2014, tercera versión 27 de enero de 2014, aceptado para publicación el 2 de febrero de 2014.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Paulina Bravo J.
E-mail: pbravo@inta.uchile.cl

vegetariana de larga data, que se presenta con compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina B12. Luego de un corto período de administración de cianocobalamina parenteral y apoyo enteral nutricional, evoluciona con una notoria mejoría clínica y de laboratorio, aunque aún presenta retraso del desarrollo residual. **Conclusiones:** La deficiencia de vitamina B12 no es frecuentemente sospechada por el pediatra en lactantes sanos. Sus manifestaciones clínicas pueden ser tan inespecíficas, como la apatía, el rechazo alimentario y el deterioro progresivo del desarrollo psicomotor. Una anamnesis nutricional breve realizada a la madre (con mayor énfasis en aquellas vegetarianas) para estimar sus reservas en el periodo previo, durante y después del parto pueden ser fundamentales para detectar el riesgo déficit de esta vitamina en el niño pequeño.

(Palabras clave: Vitamina B12, vegetarianismo, anemia megaloblástica, retraso del desarrollo psicomotor).
Rev Chil Pediatr 2014; 85 (3): 337-343

Introducción

Existen múltiples variantes del vegetarianismo el cuál se refiere a la exclusión de alimentos derivados de carne animal (cualquier tipo de carne o pescado). Sus variantes más comunes son el ovo-lacto-vegetarianismo que incluyen en la dieta huevos, leche y queso, en contraste con el veganismo, que excluyen éstos. La dieta macrobiótica, por su parte, tiende a favorecer alimentos localmente producidos con mínimo procesamiento, incluyendo aves y pescado, una o dos veces por semana. La dieta frutariana, sólo incluye frutas, frutos secos y semillas¹.

La popularidad de la dieta vegetariana ha ido aumentando durante los últimos diez años en el mundo occidental, aún cuando no se tienen cifras exactas. En Chile no hay estudios de prevalencia, aunque la búsqueda de consejería nutricional para llevar una dieta vegetariana pareciera ir en aumento. Se estima que un 5% de la población inglesa es vegetariana², encuestas masivas en Estados Unidos reportan que un 1,4% de su población es vegana³. Muchos de ellos son padres jóvenes que quieren que sus hijos compartan el mismo estilo de vida tanto por razones ecológicas, religiosas y éticas, entre otras.

Dentro de la población vegetariana se estima que la deficiencia de vitamina B12 afecta a un 62% de mujeres embarazadas, entre 25-86% de niños, 21-41% de adolescentes y 11-90% de los ancianos, según revisiones de la literatura disponible.

La incidencia de deficiencia de vitamina B12 es más alta en niños (desde 50% en aque-

llos en que se impuso una dieta vegetariana tardíamente hasta un 67% en los que se inicia al nacimiento) en comparación con la población general expuesta a similares dietas restrictivas⁴. A pesar de lo anterior, la deficiencia de esta vitamina no es de conocimiento común en pediatría y su déficit usualmente sólo se sospecha y estudia en relación a patologías crónicas que afectan su absorción, y rara vez pensamos en su carencia por baja ingesta.

Las principales causas no nutricionales de déficit de vitamina B12 en los adultos, son la deficiencia de factor intrínseco o anemia perniciosa (la causa más prevalente en adultos e infrecuente en niños), aclorhidria, gastrectomía parcial o total, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn e insuficiencia pancreática⁵. En población pediátrica, las causas más frecuentes son: 1) Falta de ingesta, por ejemplo en lactante de madre deficiente; 2) Síndromes malabsortivos como la enfermedad celiaca, la fibrosis quística, resecciones gástricas e intestinales; 3) Errores innatos del metabolismo como acidemia metilmalónica y homocistinuria⁶.

Se presenta un caso cuyo objetivo es actualizar el conocimiento sobre la insuficiencia de vitamina B12 en hijos de madres vegetarianas.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino proveniente de la Cuarta Región que consulta a los 12 meses de edad en Neurología Infantil en una clínica privada de Santiago, por retraso psicomotor, astenia y anemia.

Hijo de Madre profesional de 31 años, ovo-vegetariana desde hace aproximadamente 10 años, con antecedentes de anemia ferropénica de larga data. Padre profesional de 28 años también ovo-vegetariano. Ambos optan por este sistema de alimentación luego de trabajar en una planta procesadora de alimentos. No hay antecedentes de consanguinidad ni tampoco de patologías relevantes en la familia.

La lactante fue producto de un tercer embarazo, durante el cual no recibió suplementación de vitaminas ni minerales debido a hiperémesis gravídica. Nació por parto vaginal de término a las 38 semanas, peso de nacimiento: 3.300 g, recibió fototerapia por 36 h, por incompatibilidad de grupo clásico.

Durante los primeros meses de vida evolucionó sin patología intercurrente. Acudió a sus controles pediátricos en forma regular pero con diferentes profesionales en el sistema privado de salud. Recibió las vacunas correspondientes según el programa de inmunizaciones vigente. La niña se alimentó al pecho materno en forma exclusiva hasta los 6 meses, iniciándose alimentación complementaria de tipo ovolácteo-vegetariana con inclusión de legumbres a esta edad, la cual inicialmente fue bien recibida con posterior dificultad por rechazo alimentario progresivo durante el segundo semestre de vida.

A través de la encuesta alimentaria al año de edad, la madre refiere casi exclusiva alimentación al pecho por rechazo sostenido de papillas de verduras y fórmulas lácteas. Recibió suplementación sólo con vitaminas A, C, y D según protocolo nacional, con dosis diaria de vitamina D de 400 UI/día. Durante su primera evaluación física a los 12 meses destacó una niña hipoactiva pero consciente, triste, no sonreía, con poco interés por objetos. Hipotonía generalizada con reflejos osteotendíneos exaltados. Se sentaba sin apoyo pero tendía a desequilibrarse.

En evaluación nutricional inicial destaca al año de edad: Z peso/edad de -1,47, Z-talla/edad en -0,01, Z-peso/talla -2,04. Z-Perímetro cefálico 0,08, según estándares de referencia OMS.

En los estudios de laboratorio destacaba un hemograma con anemia macrocítica con un he-

matocrito de 26,8%, hemoglobina de 8,9 mg/dl, VCM de 106,7 fl (VN: 73-102), HCM de 35,5 pg (VN: 27-31), CHCM 33,2 gr/dl (VN: 32-36). 2% de Reticulocitos, con índice reticulocitario de 1,34. Anisocitosis ++, Macrocitosis +, Poiquilocitosis +. Resto de series estaban dentro de límites normales. VHS: 22 mm/hora. Niveles de ácido fólico de 27,7 mg/ml (VN: > 5,38). Ferremia 53 ug/dl (VN: 50-179). Niveles de vitamina B12 de 147 pg/ml (VN: 211-911). Niveles de homocisteína: 36 mmol/l (VN: < 20). Además se solicitó una Espectrometría de Masa en Tándem que demostró un aumento en los niveles de ácido metilmalónico y acilcarnitinas libres.

Considerando la paciente hija de madre vegetariana, alimentada con lactancia materna casi exclusiva al año de vida, con retraso del desarrollo psicomotor y anemia megalobástica se planteó como primera alternativa la deficiencia de vitamina B12, comenzando tratamiento.

Debido al marcado rechazo alimentario, se decidió apoyo nutricional por vía enteral a través de una sonda nasogástrica. Se inició administración intramuscular de Vitamina B12 a dosis de 1 mg día por medio por una semana, después de lo cual se observó notoria mejoría clínica (tanto del ánimo como de la reactividad al medio), y de laboratorio, destacando además incremento progresivo de la ingesta de fórmula láctea y purés de verduras, cereales, pollo, pescado, huevo o legumbres. Luego de 7 días de tratamiento se continuó con alimentación por boca y administración de vitamina B12 vía oral en dosis de 1 mg/día por 15 días y luego día por medio por 3 meses y posteriormente a dosis de mantención de 1 mg/semanal.

Debido a la severidad de las manifestaciones clínicas se les sugirió a los padres introducir alimentos de origen animal en la dieta de la niña para optimizar la ingesta de proteína de alto valor biológico, accediendo ellos inicialmente. Sin embargo, luego de aproximadamente 6 meses, los padres decidieron volver a la dieta ovolácteo-vegetariana para su hija, por lo que debió suplementarse con fierro y vitamina B12 a largo plazo.

La paciente fue reevaluada periódicamente e incluida en programa de rehabilitación, man-

teniendo control periódico donde el punto de vista de su desarrollo psicomotor. Empezó a caminar a la edad de 20 meses, pero persistió con retraso del lenguaje, por lo que continuó con terapia fonoaudiológica.

Durante su última evaluación, a los 24 meses, se encontraba Z-peso/edad de 0,71, una Z-talla/edad -0,21, Z-peso/talla -0,77, Z-PC: -0,13, según estándares de referencia OMS. Sus niveles de vitamina B12 estaban dentro de límites normales (800 pg/ml), sin anemia ni alteración de tamaño eritrocitario. La Espectrometría de Masa en Tándem de control evidenció normalización de niveles previamente alterados.

Cabe destacar además que la madre fue estudiada por gastroenterología debido a la sospecha de probable origen malabsortivo de su anemia, ya que si bien era microcítica, presentaba niveles de vitamina B12 menores a 200 ug/día y no se elevaban con la suplementación de ésta, descartándose anemia perniciosa a través de la medición de anticuerpos anti-parietales y anti-factor intrínseco, teniendo una endoscopia dentro de límites normales.

Discusión

La vitamina B12 o cobalamina pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles y, al igual que todas aquellas del grupo B, tiene importantes funciones en el metabolismo, siendo

ésta específicamente un cofactor esencial en la síntesis de ADN y ARN. Por lo anterior, su deficiencia se va a manifestar principalmente en órganos con recambio celular elevado como la médula ósea, que actúa regulando la eritropoyesis y en el sistema nervioso a través de la afección de la síntesis de mielina y mantención y reparación de los axones. Adicionalmente, es un cofactor esencial de las enzimas metioninasintetasa convertidora de homocisteína así como la conversión de metilmalonil coenzima A a succinil coenzima A (figura 1). Por consiguiente los metabolitos de estas enzimas: Homocisteína y Acido Metilmalónico (AMM) respectivamente, se verán aumentados en el caso de deficiencia de vitamina B12 aún cuando no haya otros síntomas, constituyendo uno de los análisis de laboratorio de mayor sensibilidad.

La vitamina B12 es sólo sintetizada por microorganismos, no estando disponible en alimentos de origen vegetal a menos que estos estén contaminados con tierra o estén procesados con otros alimentos ricos en dicha vitamina⁷. Por lo anterior, la población vegetariana, tienen limitadas fuentes de vitamina B12 en su repertorio dietario (lácteos, huevos, levaduras y cereales fortificados, los cuales no están ampliamente disponibles en todos los países). Las legumbres la poseen en escasa cantidad pero su absorción es baja.

Aunque los veganos tienen el mayor riesgo,

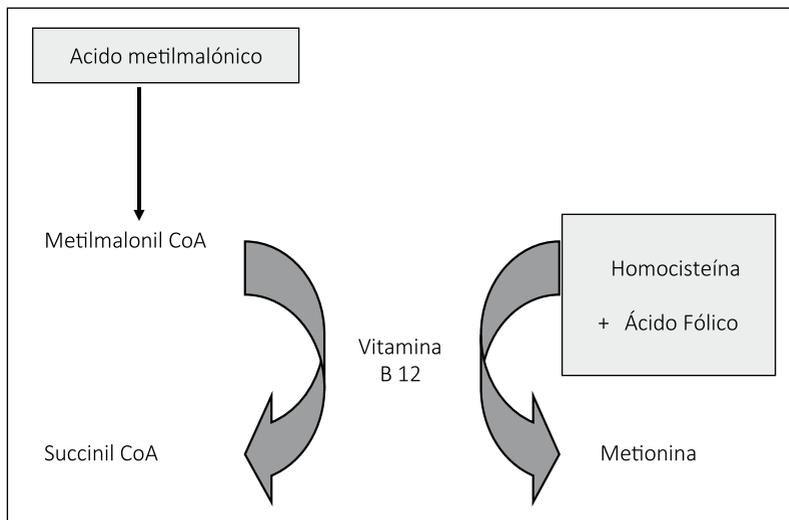


Figura 1. Vitamina B12 como cofactor de reacciones enzimáticas. Los niveles de ácido metilmalónico y homocisteína son los marcadores más sensibles del déficit de vitamina B12, que sus niveles.

todas aquellas personas que consumen carne o pescado con una frecuencia menor de una vez por semana tienen riesgo de deficiencia de vitamina B12⁸.

Un hijo de una madre deficiente en vitamina B12 puede nacer con la deficiencia o puede presentarla después, si recibe lactancia materna exclusiva⁹. Una adecuada ingesta y absorción de vitamina B12 durante el embarazo y la lactancia son factores protectores del déficit en el niño, siendo esto aún más relevante que el estado previo de los depósitos maternos¹⁰. Otras condiciones maternas de mayor riesgo de estados deficitarios para el niño son la anemia perniciosa, aclorhidria, daño ileal o cirugía de bypass gástrico⁹.

La deficiencia de vitamina B12 presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas (tabla 1). Estas han sido mayoritariamente descritas en series de casos de lactantes de mujeres con depósitos insuficientes ya sea de causa endógena (anemia perniciosa) o nutricional (veganías/vegetarianas) en los cuales se describen las manifestaciones iniciales^{9,11}.

En uno de estos estudios, el cual fue de corte transversal, se describió las manifestaciones clínicas de 40 lactantes de mujeres deficientes, las cuales fueron divididas en grupos según el grado de deficiencia en: leve (niveles de cobalamina ≥ 100 ng/l) y severa (niveles de cobalamina < 100 ng/l), observándose en este último grupo mayoritariamente madres con malabsorción y mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas en los lactantes⁹.

El compromiso neurológico se produce por alteraciones en el proceso de formación de la mielina, describiéndose desmielinización de las columnas de la médula espinal a nivel cervical y dorsal, así como menos frecuentemente afección de los nervios craneales y periféricos y desmielinización de la sustancia blanca cerebral¹³.

Clínicamente el compromiso puede ser muy variable dentro de un amplio espectro que va desde apatía, rechazo alimentario, regresión del desarrollo psicomotor y neuropatía con compromiso motor y desórdenes neuropsiquiátricos, muchos de ellos, irreversibles. Las

Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en lactantes deficientes de vitamina B12, según origen de deficiencia materna y según severidad de la deficiencia

Manifestaciones clínicas	Porcentaje (%) Dror DK and Allen LH.		Porcentaje (%) Honzik T et al.	
	Anemia perniciosa n = 18	Veganismo n = 30	Deficiencia materna leve 200-100 ug/ml (cualquier causa) n = 23 DV [†] = 1/23	Deficiencia materna profunda < 100 ug/ml (cualquier causa) n = 17 DV [†] = 5/17
Anemia megalobástica	100	100	ND*	ND*
Retraso del desarrollo psicomotor	56	60	0	88
Regresión del desarrollo psicomotor	ND*	ND*	0	71
Apatía	11	23	0	71
Hipotonía	61	63	4	94
Letargia	50	63	ND*	ND*
Irritabilidad	20	28	ND*	ND*
Convulsiones	33	23	ND*	ND*
Temblor, mioclonus	ND	ND	0	18
Microcefalia	56	33	4	53
Falla de medro	78	53	17	88
Anorexia	83	53	0	59
Vómitos	23	23	0	24

[†]DV = Dieta vegetariana. *No descrita en la serie.

neuroimágenes pueden revelar atrofia y desmianilización.

En relación al compromiso hematológico, la anemia megaloblástica es la alteración más clásica, produciéndose por una asincronía entre la maduración del núcleo y el citoplasma generándose macrocitosis, núcleo inmaduro e hipersegmentación de los granulocitos en la sangre periférica. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en el niño vegetariano (o hijo de madre vegetariana), puede coexistir con una ferropenia con microcitosis por lo que un elevado VCM puede no ser visible.

Otras manifestaciones menos frecuentemente descritas son: glositis, malabsorción, infertilidad, pigmentación cutánea y trombosis, la que puede ser explicada por el aumento secundario de homocisteína en plasma.

El diagnóstico de laboratorio de esta deficiencia no está exento de complejidades y aún existe controversia de cual sería el método más sensible y específico a usar.

La medición de niveles plasmáticos de vitamina B12, estudio más habitualmente solicitado, tiene un alto nivel de falsos positivos, además de no estar muy claro si el punto de corte correcto es 200 pg/ml para catalogar una deficiencia¹⁴. La causa más frecuente de niveles falsamente elevados en adultos es el déficit de factor intrínseco¹⁵.

La espectrometría de masa en tándem realizada dentro del screening neonatal ampliado en varios países desarrollados, y disponible en Chile, detecta la deficiencia de vitamina B12, a través de un ascenso de la propionilcarnitina (PC), sin embargo, una medición directa de niveles de AMM en orina tiene mayor sensibilidad y es de menor costo para fines diagnósticos en caso de sospecha clínica individual. Casi el 100% de pacientes con anemia megaloblástica tiene niveles de AMM mayor de 500 nmol/lit y 86% más de 1.000 nmol/lit⁵. Otro marcador bastante sensible de deficiencia son los niveles de homocisteína elevados, que incluso pueden estar aumentados con sólo manifestaciones neurológicas¹⁶.

La medición de niveles de holotranscobalamina (medición del nivel de saturación del transportador transcobalamina) ha demostrado mejor especificidad, pero aún no se realiza de

rutina en todos los centros, y sus valores normales no han sido estandarizados¹⁷.

En resumen, ante la historia y clínica sugerente de deficiencia de vitamina B12, una medición de niveles de homocisteína en plasma y de AMM en orina, debieran complementar la sola medición de niveles de vitamina para aumentar la sensibilidad dado que la medición de niveles por sí sólo pueden ser confusivos.

El tratamiento consiste en la administración de vitamina B12. En general, y debido al rechazo alimentario descrito, se inicia con administración parenteral de cianocobalamina en dosis de 1 mg intramuscular día por medio por 1 a 2 semanas dependiendo de la gravedad de los síntomas y luego continuar con dosis semanales o por vía oral en forma diaria. Si hay mejoría clínica y de parámetros de laboratorio, se puede plantear tratamiento parenteral mensual o continuación por vía oral en altas dosis (1 mg/día)¹⁴. Los parámetros hematológicos suelen mostrar una mejoría rápida con aumento del recuento reticulocitario en una semana, y desaparición de la megaloblastosis en 1 a 2 meses. Los niveles de vitamina B12 se normalizan, la homocistinuria y el ácido metilmalónico descienden en general al cabo de 3-4 semanas con un adecuado tratamiento⁵.

Se describe una rápida recuperación clínica durante los primeros días de tratamiento. La reversibilidad de la apatía, hipotonía, anorexia y movimientos involuntarios es muy llamativa, tal y como se presentó en nuestro caso. La atrofia cerebral y la desmianilización suele revertirse en varios meses. Sin embargo, a pesar del inicio de tratamiento, algunos niños suelen sufrir retardo del desarrollo cognitivo y psicomotor a largo plazo¹⁸. El único factor pronóstico hasta ahora descrito en series de casos pareciera ser la severidad y la duración de la deficiencia¹⁹.

El caso presentado deja en evidencia la anemia megaloblástica y retraso del desarrollo psicomotor como complicaciones en lactantes de madres vegetarianas. La severidad de las manifestaciones clínicas pudiera deberse a lo prolongada de la deficiencia antes de iniciarse tratamiento (12 meses), asumiendo que después de 3 embarazos en una madre con ingesta aparentemente limitada de Vitamina B12, sus

depósitos corporales y por lo tanto sus niveles aportados en la leche estaban bajos. Se suma además la dificultad para iniciar y mantener una alimentación complementaria, hecho secundario probablemente a la ingesta sin horario de pecho materno, la irritabilidad y la apatía progresiva debido a la deficiencia vitamínica en sí, la cual se fue haciendo progresiva.

Es importante también enfatizar las otras complicaciones que debemos sospechar en una lactante vegetariano y/o hijo de vegetariana como son las deficiencias de hierro, zinc y ácidos grasos omega-3, así como la desnutrición proteico calórica por sí misma que también pueden afectar el desarrollo cognitivo del niño si no son detectadas y corregidas oportunamente.

Conclusión

La deficiencia de vitamina B12 es una de las complicaciones de los lactantes de mujeres que adoptan el vegetarianismo sin supervisión. El pediatra debe vigilar la alimentación de la nodriza desde el inicio de ésta, teniendo en mente también otras causas no nutricionales de déficit materno. Considerando la información hasta ahora disponible una pesquisa y corrección precoz de esta deficiencia mejoraría el pronóstico neurológico del niño.

Referencias

- 1.- *American Dietetic Association*. J Am Diet Assoc. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets 2009; 109: 1266-82.
- 2.- *Henderson L, Gregory J, Swan G*: Types and Quantities of Foods Consumed. London: The Stationery Office. National Diet and Nutrition Survey: Adults Aged 19 to 64 Years vol. 1: 2002, <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/ndnsfour.pdf>, última visita 20-01-2014.
- 3.- *Stahler C*: How many adults are vegetarian? Veg J 2006; 25: 14-5.
- 4.- *Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D*: How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? Nutrition Reviews 2013; 71: 110-7.
- 5.- *Stabler S*: Clinical practice: Vitamine B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368: 149-60.
- 6.- *Rasmunen SA, Fernohff PM, Scalon KS*: Vitamina B12 deficiency in children and adolescents. J Pediatr 2001; 138: 10-17.
- 7.- *Herbert V*: Vitamin B-12: Plant sources, requirements, and assay. Am J Clin Nutr 1988; 48: 852-8.
- 8.- *Allen LH*: How common is vitamin B12 deficiency? Am J Clin Nutr 2009; 89 (Suppl): S693-6.
- 9.- *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: 488-95.
- 10.- *Rosenblatt DS, Whitehead VM*: Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. Semin Hematol 1999; 36: 19-34.
- 11.- *Dror DK, Allen LH*: Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutrition Reviews 66: 250-5.
- 12.- *Dror DK, Allen LH*: Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutrition Reviews 2008; 66: 250-5.
- 13.- *Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J*: Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine 1991; 70: 229-45.
- 14.- *Carmel R, Agrawal YP*: Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. N Engl J Med 2012; 367: 385-6.
- 15.- *Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J*: Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood 1990; 76: 871-81.
- 16.- *Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al*: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318: 1720-8.
- 17.- *Nexo E, Hoffmann-Lücke E*: Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. Am J Clin Nutr 2011; 94: 359S-65S.
- 18.- *Graham SM, Arvela OM, Wise GA*: Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. J Pediatr 1992; 121: 710-4.
- 19.- *von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B*: Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. Arch Dis Child 1997; 77: 137-9.