

## Maternal Vitamin B<sub>12</sub> Eksikliğinin Neden Olduğu Nörolojik Bulgularda Bilinmeyen Faktörlerin Rolü Olabilir mi?

Dr. Mehtap KILIÇ, Dr. Tunç FIŞGIN, Dr. Mehtap AKBALIK

Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR, Dr. Feride DURU, Dr. Davut ALBAYRAK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
SAMSUN

- ✓ Vitamin B<sub>12</sub>, hücre siklusunda önemli görevleri olan, DNA sentezinde gerekli, sinir sisteminde myelin ve lipid metabolizmasında rol oynayan bir vitamindir. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine bağlı süt çocuğunun nutrisyonel megaloblastik anemisi anneye veya çocuğa bağlı nedenlerle oluşabilir. Burada değişik nörolojik bulguları olan megaloblastik anemili 3 süt çocuğu sunulmuştur. Değişik nörolojik semptom ve bulgularla başvurabilen vitamin B<sub>12</sub> eksikliği olgularında vitamin B<sub>12</sub>'nin ne kadar süre ile ve ne seviyede düşük olmasının nörolojik bulgulara yol açtığı sorusu yanıtıdır. Biz süt çocukluğu döneminde maternal, bebeğe bağlı nutrisyonel ve/veya bu iki nedenin birlikteliği ile ortaya çıkan 3 megaloblastik anemili süt çocuğunda, megaloblastik anemi ve beraberinde ortaya çıkabilen nörolojik bulguları vurgulamayı hedefledik. Üç süt çocuğunda da vitamin B<sub>12</sub> düşüklüğünün derecesinden bağımsız nörolojik bulgular gözlemledik ve sonuçta megaloblastik anemi ile nörolojik bulgular arasındaki ilişkiyi netleştiren hayvan deneylerine ihtiyaç olduğu kanısına vardık.

**Anahtar kelimeler:** maternal vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, nörolojik tutulum

- ✓ **Are There Unknown Factors Which Play a Part in Neurologic Findings Caused by Maternal Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency**

Vitamin B<sub>12</sub> has important functions in cell cycle and it is essential for DNA synthesis and it plays a part in myelination and lipid metabolism of nervous system. Infantile nutritional megaloblastic anemia occurs due to both maternal and infantile causes. In here we presented three infants with megaloblastic anemia and who have different neurologic findings. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency causes different signs and symptoms but, the question that how much depth and length of vitamin B<sub>12</sub> deficiency causes neurologic findings is not answered. We presented three infants with megaloblastic anemia caused by maternal and/or infantile causes and we want to emphasize neurologic manifestations. We observed that neurologic signs are independent from VB12 level. In a conclusion further animal experiments which explain the correlation between megaloblastic anemia and neurologic manifestations are needed.

**Key words:** maternal vitamin B<sub>12</sub> deficiency, neurologic manifestations

### GİRİŞ

Vitamin B<sub>12</sub> (VB<sub>12</sub>) eksikliğine bağlı süt çocuğunun nutrisyonel megaloblastik anemisi anneye ya da çocuğa bağlı nedenler ile gelişebilir. Annenin vejeteryan beslenmesi, gastrik ya da intestinal by-pass ameliyatı geçirmesi gibi anneye bağlı nedenler ile oluşan klinik tipe maternal VB<sub>12</sub> eksikliği, bebeğin tek anne sü-

tü ile beslenme süresinin uzaması, bebeğin hayvansal kökenli protein içerikli beslenmeye başlayamaması gibi bebeğe bağlı sebepler ile oluşan tablo ise, nutrisyonel VB<sub>12</sub> eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olarak isimlendirilir<sup>(1-3)</sup>. Vitamin B<sub>12</sub>'nin eksikliği hücre siklusunda S fazını uzatır, DNA sentezini azaltır ve hücre olgunlaşmasını geciktirir. Bir diğer etki-

si de, sinir sisteminde metilmalonil CoA mutaz reaksiyonunu azaltarak myelin lipid metabolizmasını ve dolayısı ile sinir sisteminin myelinizasyonunu engellemesidir<sup>(4)</sup>. Klinik tablo cilt ve mukoz membranlarda özellikle parmak eklemlerinde hiperpigmentasyon, stomatit, glossit şeklinde gözlenirken, hematolojik ve nörolojik sistemlerde de anemi ya da myelinizasyonun gecikmesi ile ilişkili bulgular ortaya çıkar<sup>(3,5,6)</sup>. Anemiye bağlı semptomlar ya da nörolojik semptomlar aileyi hekime getiren başlıca nedenlerdir.

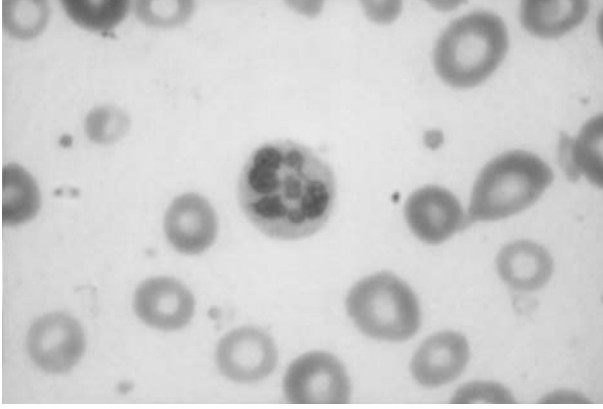
### OLGU 1

Halsizlik yakınması ile başvurduğu başka bir sağlık kuruluşunda anemisi saptanan ve üç kez intravenöz demir tedavisi alan 13 aylık erkek hasta, anemisinin düzelmemesi üzerine merkezimize sevk edilmiş. Öyküsünden sadece anne sütüyle beslendiği ve desteksiz oturmadığı öğrenildi. Fizik incelemesinde antropometrik ölçümleri normal olan hastanın patolojik olarak; cilt ve konjonktivaları soluktu, mezokardiak odakta 1/6 sistolik üfürümü vardı ve karaciğer 2 cm büyümüş saptandı. Laboratuvar incelemesinde hemogloblin (Hb): 7,4 gr/dL, hematokrit (Htc): %21,9, beyaz küre (Bk): 8580/mm<sup>3</sup>, MCV: 100 fl, RDW: %36, trombosit (Trom): 437000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yayma incelemesinde %36 lenfosit, %56 nötrofil, %8 monosit, nötrofillerde hipersegmentasyon (resim 1) ve apoptotik nötrofil (resim 2) gözlemlendi. Eritrositer seride makrositoz (resim 1) izlendi. Serum demir profil incelemesi normal olan hastanın vitamin B<sub>12</sub> düzeyi: 68,9 pg/ml (N>200 pg/ml), folik asit düzeyi: 14,6 ng/ml idi. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde hafif eritroid hiperaktivasyon, eritroid seride çok belirgin olmak üzere myeloid seride de saptanan megaloblastik değişiklikler (pronormoblastların DNA yapıları gevşek, dev metamyelositler) gözlemlendi (resim 3). Hastanın süt çocuğu döneminde olması nedeni ile anne tam kan sayımı ve VB<sub>12</sub> düzeyi araştırıldığında, anemisi olmayan ve MCV değeri normal olan annenin VB<sub>12</sub> düzeyi 180 pg/ml (N>200 pg/ml) düşük saptandı. Hastanın desteksiz

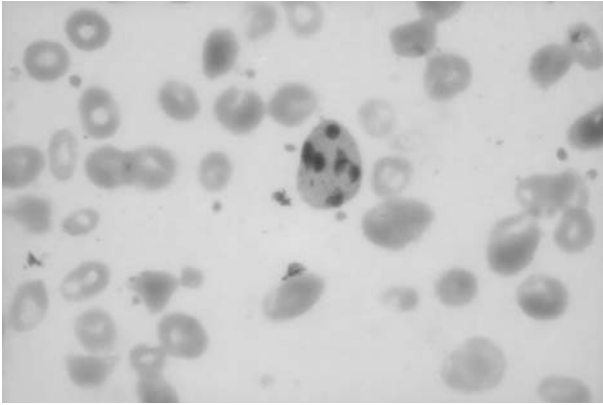
oturamaması ve yürümemesi nedenleri ile çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi normal bulundu. Hastadan yapılması planlanan beyin sapı uyarılmış potansiyelleri, elektroensefalografi (EEG) ve schilling testi ailenin ekonomik problemleri sebebiyle çalışılmadı. Maternal VB<sub>12</sub> eksikliği tanısı ile hastaya 100 µgr VB<sub>12</sub> (haftada 2 gün/4 hafta, im) tedavisi verildi. Tedavi sonrası 2. haftada Hb: 9,1 gr/dL, Htc: %28,2, Bk: 7000/mm<sup>3</sup>, MCV: 93,3 fl, RDW: %36,8 Trom: 460000/mm<sup>3</sup> saptandı. Tedavi öncesi desteksiz oturamayan hasta tedavi sonrası 1. ayda desteksiz oturabiliyordu. Hasta halen polikliniğimizde takip edilmektedir.

### OLGU 2

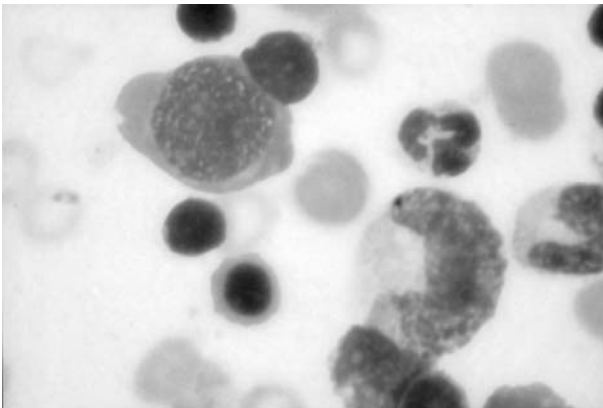
Başını tutamama ve oturamama yakınmasıyla başvuran 11 aylık erkek hastanın daha önce bu hareketleri yapabiliyorken son bir aydır yapamadığı öğrenildi. Fizik incelemesinde antropometrik ölçümleri normal olan hastanın patolojik olarak cildi soluk, karaciğeri 1 cm büyümüştü, nörolojik muayenesinde patolojik olarak hipotonikti, hipoaktif ve derin tendon refleksleri artmıştı. Başını tutamıyor, oturamıyordu. Laboratuvar incelemesinde hemogloblin Hb: 7 gr/dL, Htc: %19,3, Bk: 4540/mm<sup>3</sup>, MCV: 93,5 fl, RDW: %22, Trom: 137000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yayma incelemesinde %38 lenfosit, %52 parçalı, %10 monosit, nötrofillerde hipersegmentasyon, trombositler kümeli ve eritrositler makrositer izlendi. Serum demir profil incelemesi normal olan hastanın, vitamin B<sub>12</sub> düzeyi: <100 pg/ml, folik asit düzeyi: 15,5 ng/ml saptandı. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde myeloid seride megaloblastik değişiklikler gözlemlendi (resim 3). Hastanın sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildiğinden anne tam kan sayımı ve VB<sub>12</sub> düzeyi istendi. Anemisi olmayan ve MCV değeri normal olan annenin VB<sub>12</sub> düzeyi 171 pg/ml (N>200 pg/ml) düşük saptandı. Hastanın hipotonik oluşu, başını tutamaması ve oturamaması nedenleri ile çekilen kranial MRG incelemesi normal saptandı. Maternal VB<sub>12</sub> eksikliği tanısı düşünülen hastaya 100 µgr VB<sub>12</sub> (haftada 2 gün/4



Resim 1. Nötrofillerde hipersegmentasyon ve makrositoz.



Resim 2. Apoptotik nötrofil.



Resim 3. Myeloid ve eritroid seride megaloblastik değişiklikler.

hafta, im) tedavisi verildi. Tedavi sonrası 4. haftada Hb: 10,1 gr/dL, Htc: %33,7, Bk: 14600/mm<sup>3</sup>, MCV: 92,7 fl, RDW: %18,4, Trom: 974000/mm<sup>3</sup> saptandı. Hipotonisi dü-

zelen hasta aktifleştii, başını tutmaya başladı. Nörolojik muayenesi normal olan hasta halen polikliniğimizde takip edilmektedir.

### OLGU 3

İştahsızlık ve kilo alamama nedeni ile başvuran 10 aylık kız hastanın 3-4 aydır bu yakınmaları varmış. Başını dokuz aylıkken tuttuğu öğrenilen hasta hiç destekli oturamamış. Fizik incelemede antropometrik ölçümleri normal olan hastanın patolojik olarak cildi soluk, 1/6 sistolik ejeksiyon üfürümü mevcut, karaciğeri 2 cm büyümüşü, derin tendon refleksleri artmıştı. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin Hb: 8,3 gr/dL, Htc: %23,8, Bk: 10000/mm<sup>3</sup>, MCV: 122 fl, RDW: %26, Trom: 495000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yayma incelemesinde %56 lenfosit, %34 parçalı, %10 monosit, nötrofillerde hipersegmentasyon vardı, trombositler bol kümeli ve eritrositler makrositler izlendi. Serum demir profil incelemesi normal olan hastanın, VB<sub>12</sub> düzeyine bakıldı, 113 pg/ml saptandı. Hasta sadece anne sütü ile beslendiğinden anne tam kan sayımı ve VB<sub>12</sub> düzeyi istendi. Anemisi olmayan ve MCV değeri 98 fl olan annenin VB<sub>12</sub> düzeyi 188 pg/ml (N>200 pg/ml) düşük saptandı. Hastanın motor gelişim geriliği olması nedeni ile istenen kranial MRG incelemesi ve idrar kan aminoasitleri normal bulundu. Maternal VB<sub>12</sub> eksikliği tanısı düşünülen hastaya 100 µgr VB<sub>12</sub> (haftada 2 gün/4 hafta, im) tedavisi verildi. Tedavi sonrası 4. haftada Hb: 10 gr/dL, Htc: %30,9, Bk: 18300/mm<sup>3</sup>, MCV: 95 fl, RDW: %14, Trom: 561000/mm<sup>3</sup> saptandı. Tedavi sonrası destekli oturmaya başlayan hasta halen polikliniğimizde takip edilmektedir.

Tüm hastaların ve annelerinin hematolojik parametreleri ve VB<sub>12</sub> düzeyleri tablo'da sunulmuştur.

### TARTIŞMA

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinin toplumlardaki insidansı tam olarak bilinmemektedir. Wadia ve ark. VB<sub>12</sub> eksikliği insidansını %1-2 olarak tahmin etmişlerdir<sup>(3)</sup>. Wetherilt ve arkadaşları, Türkiye'nin kırsalındaki 7-17 yaş arası sağlıklı çocuklardan topladıkları 960 örnekten yap-

**Tablo.** Olguların Hematolojik Bulguları, VB<sub>12</sub> Düzeyleri ve Nörolojik Bulgu Varlığı.

	Hb (g/dL)	MCV (fl)	Trom (mm <sup>3</sup> )	PY eritrosit morfolojisi	PY nötrofil morfolojisi	VB <sub>12</sub> düzeyi (pg/ml)	Maternal B12 düzeyi (pg/ml)	Nörolojik bulgu
<b>Olgu 1</b>	7,4	100	437000	Makrositer	Hipersegmente	68,9	180	+
<b>Olgu 2</b>	7	93,5	137000	Hafif makrositer	Normal	100	171	+
<b>Olgu 3</b>	8,3	122	974000	Makrositer	Hipersegmente	113	188	+

tıkları çalışmada VB<sub>12</sub> eksikliğini %5,9 olarak saptamışlardır<sup>(7)</sup>. Biz, literatürü incelediğimizde Türkiye'den özellikle süt çocuğu döneminde VB<sub>12</sub> eksikliği ve buna bağlı anemi sıklığını gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Ülkemizde vejeteryan beslenme alışkanlığı yaygın olmasa da, özellikle kırsaldan şehir merkezlerine göç eden düşük sosyoekonomik seviyedeki toplumda, ekonomik nedenler ile hayvansal gıda tüketiminin azalmasına bağlı, VB<sub>12</sub> eksikliğinin bu oranlardan daha yüksek olduğunu tahmin ediyoruz. Annenin düşük VB<sub>12</sub> düzeyi bebeğin intrauterin dönemde yeterince bu vitamini alamaması ile sonuçlanmaktadır. Bu duruma, bizim hastalarımızda da olduğu gibi ek gıda almaksızın anne sütü ile beslenme eklendiğinde, bebeğin eksik olan VB<sub>12</sub> düzeyini diğer hayvansal gıdalardan giderme ihtimali ortadan kalkmaktadır. Çünkü annenin düşük olan VB<sub>12</sub> düzeyi anne sütünde de düşüktür. Bu çözümsüz durum bir süre sonra nörolojik etkilenme ile birlikte hematolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

B<sub>12</sub> vitamin eksikliği bir yandan anemi ile bebek gelişimini olumsuz etkilerken diğer yandan ciddi nörolojik bulguların ortaya çıkmasına da neden olur. Bu bulgular tremor, hipotonisite, nöropati, psikomotor gerilik, demans ve depresyondur<sup>(3,8,9)</sup>. Megaloblastik anemili süt çocuklarında tanımlanmış olan infantil tremor sendromu da VB<sub>12</sub> eksikliğinde nörolojik tutulumun bir örneği olup tremor, anemi, ciltte pigmentasyon, ve gelişim geriliği ile karakterizedir. Sıklıkla vejeteryan diyetle beslenen anne çocuklarında görülmüş ve geri kalmış ülkelerden bildirilmiştir. Tremor tedavi öncesi veya tedaviden sonra oluşabilir<sup>(10,11)</sup>. Nörolojik bulguların VB<sub>12</sub> düzeyi ya da anemi ile korelasyonu tanımlanamamıştır. Nörolojik bulgularda

VB<sub>12</sub> tedavisi ile tam iyileşme bildirilmesine rağmen bazı hastalarda nörolojik bulguların ısrarcı ve kalıcı olabildiği de bildirilmiştir<sup>(12,13)</sup> Bazı olgu sunumlarında da nörolojik bulguların VB<sub>12</sub> tedavisi başladıktan sonra ortaya çıktığı da belirtilmiştir. Hastalarımızın nörolojik gelişimleri ve nörolojik muayenelerinde; 1. olguda desteksiz oturamama, 2. olguda daha öncesinde başını dik tutup oturabilirken, bu yeteneklerinde gerileme ve nörolojik muayenesinde derin tendon reflekslerinde artma, 3. olguda başını 9. ay gibi geç bir dönemde tutabilme ve halen desteksiz oturamama saptanmıştır. Tüm olguların kranial MRG incelemeleri normal sınırlarda bulunmuştur. Diğer nedenlerin araştırılması ve hastanın nörolojik bulgularının VB<sub>12</sub> eksikliğine bağlı olduğunu destekleyecek elektroensefalografi ve elektromyografi gibi diğer tetkikler hastaların ekonomik nedenleri ile yapılamamıştır. Buna karşın 3 hastada saptadığımız hafif yada orta dereceli nörolojik bulguların, VB<sub>12</sub> verilmesi sonrası hızla düzelmesi, bu bulguların öncelikle VB<sub>12</sub> eksikliğine bağlı geliştiğini düşündürmektedir.

Olguların anneleri incelendiğinde sadece 3. olgunun annesinde MCV değeri 98 fl olarak yüksek saptanmış, hemoglobün değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Buna karşın VB<sub>12</sub> düzeyleri incelendiğinde 3 annenin de düzeyleri düşük gözlenmiştir. Annelerdeki VB<sub>12</sub> eksikliğine, doğum sonrası bebeklerin VB<sub>12</sub>'den yetersiz beslenmelerinin de eklenmesi sonucunda 1 yaş civarında hafif yada orta dereceli nörolojik bulguların eşlik ettiği kombine (maternal+nutrisyonel VB<sub>12</sub> eksikliği) megaloblastik anemi gelişmiştir.

Üst üste görülen 3 maternal VB<sub>12</sub> eksikliği olgularının hepsinde erken dönemde nörolojik bulguların gözlemlenmesi diğer VB<sub>12</sub> eksikliği

nedenlerine kıyasla maternal kaynaklı olgular-  
da daha sık ve daha erken nörolojik tutulum  
olasılığını düşündürmüştür. Literatür gözden  
geçirildiğinde de maternal kaynaklı VB<sub>12</sub> ek-  
sikliklerinin daha ağır seyrettiği bildirilmekte-  
dir<sup>(14)</sup>. Tüm bunlar göz önüne alındığında an-  
ne adaylarının mutlaka gebeliklerinde VB<sub>12</sub>  
eksikliği yönünden incelenmeleri ve süt çö-  
cuklarının maternal kaynaklı oluşabilecek  
VB<sub>12</sub> eksikliği ve nörolojik bulgulardan korun-  
maları sağlanmalıdır.

VB<sub>12</sub> eksikliği olan hastalarda tanımlanan  
kortikal ve serebellar atrofinin hastalarımızda  
saptanmaması ve VB<sub>12</sub> düzeyleri ile nörolojik  
bulgular arasında ilişki olmaması nörolojik  
bulguların ve kortikal atrofinin gelişmesinde  
kişisel birtakım duyarlılıkların olabileceği ola-  
sılığını da düşündürmektedir. Biz nörolojik  
bulguların eşlik ettiği maternal+nutrisyonel  
VB<sub>12</sub> eksikliğine bağlı megaloblastik anemi  
saptadığımız bu 3 süt çocuğu olgularını su-  
narken bu ilişkiyi netleştiren hayvan deneyle-  
rine ihtiyaç olduğunu vurguluyoruz.

**Geliş Tarihi** : 18.06.2004

**Yayına kabul tarihi** : 16.09.2004

**Yazışma adresi:**

Dr. Mehtap KILIÇ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Wighton MC, Manson JI, Speed I, et al. Brain damage in infancy and dietary vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Med J Aust* 1979; 2: 1-3.
2. Monagle PT, Tauro GP. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 23-25.
3. Wadia RS, Bandishti S, Khariche M. B<sub>12</sub> and folate deficiency: incidence and clinical features. *Neurol India* 2000; 48: 302-304.
4. Babior B. The megaloblastic Anemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2001; 425-441.
5. Doyle JJ, Langevin AM, Zipursky A. Nutritional vitamin B<sub>12</sub> deficiency in infancy: three case reports and a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6: 161-172.
6. Kalayci O, Cetin M, Kirel B, et al. Neurologic findings of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: presentation of 7 cases. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 67-72.
7. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, et al. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; 62: 21-29.
8. Muhammad R, Fernhoff P, Rasmussen S, et al. Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin-Georgia, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 61-64.
9. Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, et al. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J* 1980; 281: 1036-1038.
10. Garewal G, Narang A, Das KC. Infantile tremor syndrome: A Vitamin B<sub>12</sub> deficiency syndrome in infants. *Journal of tropical Pediatrics* 1988; 34: 174-178.
11. Arya LS, Singh M, Aram GN et al. Infantile tremor syndrome. *Indian J Pediatr* 1988; 55: 913-917.
12. Lovblad KO, Baumgartner RW, Zambaz BD, et al. Nontraumatic spinal epidural hematomas. MR features. *Acta Radiol* 1997; 38: 8-13.
13. Von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B<sub>12</sub> deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77: 137-139.
14. Weiss R, Fogelman Y, Bennet M. Severe vitamin B<sub>12</sub> deficiency in an infant associated with a maternal deficiency and a strict vegetarian diet. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 270-271.