

Vitamin B12 eksikliği epilepsi ilişkisi: İki vaka sunumu

Erdal Eren, Pınar Akyol, Ayşen Türedi, Şeref Olgar, Ali Ayata, Bahattin Tunç

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, Isparta

Özet

Çocukluk çağında epilepsi prevalansı % 0.5-1 arasında değişmekte ve etyolojisinde vitamin B12 eksikliği nadiren suçlanmaktadır. Kobalamin eksikliği olan hastalarda anormal EEG bulguları saptanmıştır. Deneyisel kobalamin eksikliği oluşturulan ratlarda ise nöropatolojik bulgular tespit edilmiş olup, bu durumun BOS IL-6 seviyesinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu yazıda kliniğimizde megaloblastik anemi tanısı alan ve izleminde epilepsi saptanan iki hasta sunulmuştur. Anormal nörolojik bulguları ve konvülsiyonları olan süt çocuğu dönemindeki hastalarda diğer nedenler yanında B12 vitamin eksikliğinin de araştırılması uygundur.

Anahtar kelimeler: Vitamin B12, epilepsi, optik atrofi

Abstract

Vitamin B12 deficiency associated with epilepsy: two cases

The prevalence of epilepsy is 0.5-1% in childhood. Vitamin B12 deficiency is very rare etiologic cause of epilepsy. Abnormal EEG finding has found in the patient with cobalamin deficient. It has been reported that decreasing of IL-6 levels in cerebrospinal fluid causes neuropathological effects in cobalamin deficient rats. We present two patients with megaloblastic anemia and developing epilepsy during their follow up. Patients who represented with abnormal neurological findings and convulsions, besides the other causes, vitamin B12 deficiency must be investigated.

Key words: Vitamin b12; Epilepsy; Optic atrophy

Bu makale, 39. Türk Pediatri Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Besinlerde kobalamin şeklinde bulunan B12 vitamini daha çok hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenemez. Kobalamin mide asiditesi sayesinde buradaki R protein ve intrinsek faktör (IF) ile birleşir, duodenumu geçerek distal ileumdan spesifik reseptörler aracılığıyla emilir. Plazmada transkobalamin II'ye (TCII) bağlanır. Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni yetersiz alımdır. Ancak midede IF eksikliği, B12-IF kompleksinde bozulma, mide veya distal ileuma yapılan cerrahi girişimler, distal ileum reseptör bozuklukları, TCII anomalileri B12 vitamin eksikliğine yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. Annelerinde B12 vitamin eksikliği olan ve sadece anne sütü ile beslenen süt çocuklarında da B12 vitamin eksikliği saptanmıştır (1).

B12 vitamin eksikliğinde anemi yanında ataksi, parestezi, hiporefleksi, pozitif Babinski cevabı, klonus ve koma gibi nörolojik bulgular da gözlemlenmektedir.

Konjenital kobalamin koenzim eksikliği olan vakalarda EEG anormallikleri ve konvülsiyon olduğuna dair yayınlar vardır (2,3). Total gastrektomiyle kobalamin eksikliği oluşturulan ratlarda subakut kombine degenerasyon (SCD) ve BOS IL-6 seviyesinin azaldığı saptanmıştır (4). Çocuklarda vitamin B12 eksikliği nadiren epilepsiye neden olmaktadır (1). Bu yazıda, kliniğimizde vitamin B12 eksikliği tespit edilen ve izleminde epilepsi gelişen iki hasta takdim edilmiştir.

Olgu 1

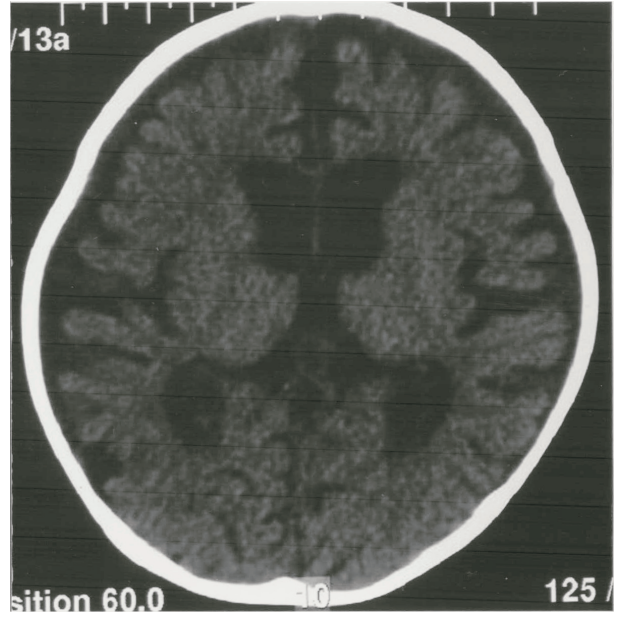
Bir buçuk yaşında erkek hasta solukluk, halsizlik, iştahsızlık, yürümede gecikme nedeniyle getirildi. Hastanın anne sütü aldığı, ek gıdalara bir yaşında başladığı, 1.5 ay süre ile demir (Fe) ve multivitamin kullandığı, nörolojik gelişiminin 7-8 aya kadar normal olduğu, 9. ayda emeklemeye başladığı, yürümede gecikme olduğu öğrenildi. İki heceli kelimeler söyleyebiliyordu. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede vücut ağırlığı 11.4 kg (25-50 p), boy 74 cm (3-10 p), baş çevresi 52 cm (>97 p) idi. Cilt ve mukozalar soluktu. Karaciğer (KC) kosta altında midklaviküler hatta 2 cm ele geliyor, dalak

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Ali Ayata
SDÜ Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı
32040 Çünür / Isparta
Tel : 0 246 211 22 00
E-mail : aliayata@yahoo.com

ele gelmiyordu. Nörolojik muayenede sese ve hareketli objelere reaksiyonu vardı. Sadece anlamsız sesler çıkarabiliyordu. Derin tendon refleksi yanıtı normal olup anormal yüzeysel refleks alınamadı. Desteksiz oturabiliyor, fakat yürüyemiyordu.

Laboratuvar olarak; Hb 4.9 g/dl, Hct %13.2, MCV 100.7 fL, WBC $7.0 \times 10^3/\text{mm}^3$, MCH 37.1 pg, RBC $1.3 \times 10^6/\text{mm}^3$, platelet $166 \times 10^3/\text{mm}^3$, retikülosit % 3.6, periferik yaymada eritrositler hipokrom makrositerdi. Anizositoz, poikilositoz, hipersegmentasyon mevcuttu. Direkt Coombs testi (-), Hb elektroforezinde; HbA₁ % 84, HbA₂ %3.3 ve HbF düzeyi % 2.4 idi. Biyokimyasal analizinde LDH 1052 U/l ve total bilirubin 1.48 mg/dl olması dışında anormal değeri yoktu. Serum demiri (Fe) 84 mcg/dl, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) 586 mcg/dl, transferrin saturasyonu %14, ferritin 97.6 ng/ml, vitamin B12 düzeyi 83 pg/ml (N: 220-940), folat 13.26 ng/ml (N: 1.1-20) saptandı. Annenin vitamin B12 düzeyi 244 pg/ml idi. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik anemiyle uyumlu bulgular (hipersellüler kemik iliği, granüler serinin miyeloid, metamiyelosit serisinde artış, yer yer dev metamiyelositler ve eritroid hiperplazi) saptandı. Göz dibi bakışında optik sinir etrafında solukluk mevcuttu. İdrar ve kan aminoasit kromatografisi normaldi.

Bu sonuçlarla vitamin B12 eksikliği tanısı konulan hastaya 100 g/gün intramusküler vitamin B12 tedavisine başlandı. İzlemde tedavinin ikinci dozu sonrasında sol ekstremitelerde ritmik miyoklonik hareketler ve sol ağız kenarında çekilme tarzında konvülsiyonlar gözlemlendi. EEG'de orta derece ağır zemin düzensizliği ile sol santrotemporalde epileptik fokus saptandı. Kranial bilgisayarlı tomografide (BT) serebellar folialarda belirginleşme, 3, 4 ve lateral ventriküllerde genişleme, serebral sulkuslarda kortikal atrofiye sekonder belirginleşme izlendi (Şekil 1). Kranial manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) korpus kallozumda incelleme ile hipokampal bölgede, solda atrofi lehine değerlendirilecek incelleme olduğu saptandı. Hastanın izleminde uyurken kaybolan ağız etrafında çekilmelerle seyreden konvülsif hareketleri devam etmesi üzerine fenobarbital tedavisine karbamazepin eklendi ve takibinde nöbet gözlenmedi. Antiepileptik tedavisi sürdürülen olgunun tanıdan bir yıl sonraki nörolojik muayenesi normaldi ve vitamin B12 düzeyi 506 pg/ml olarak saptandı.

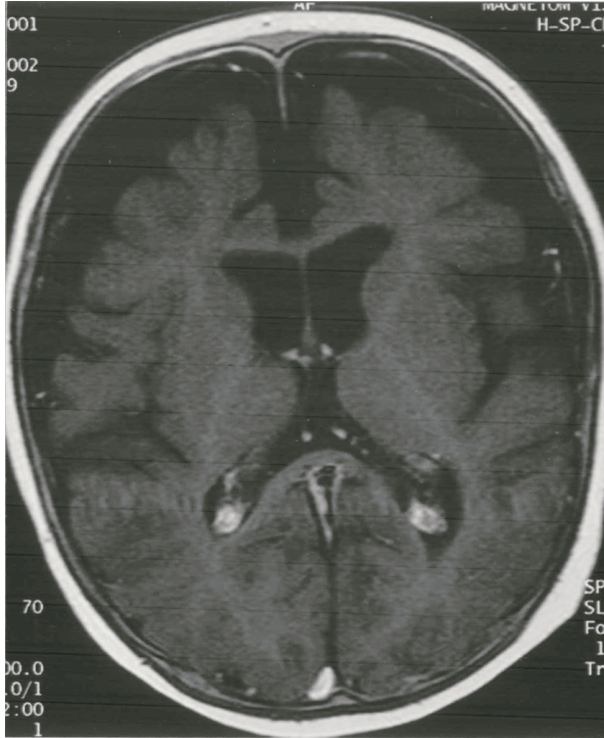


Şekil 1: Vaka 1 - Kontrastsız Kranial BT görüntüsü

Olgu 2

Onbir aylık erkek hasta kliniğimize halsizlik, solunum sıkıntısı, son 3-4 aydır hareketlerinde yavaşlama nedeniyle getirildi. Miadında ve normal vaginal yolla doğan hastanın fizyolojik sarılık ve 1.5 aylıkken alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, halen anne sütü aldığı, ek gıdaya başlanmadığı öğrenildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 11.3 kg (50-75 p), boy 75 cm (50-75 p), baş çevresi 45 cm (25-50 p) idi. Hipoaktif ve apatikti. Cilt ve mukozalar soluk olup taşıkardi mevcuttu. Karaciğer orta hatta 3 cm ele geliyor, dalak ele gelmiyordu. Ekstremitelerde ekstansiyon postürünün varlığı ve nörolojik muayenede hiperirritabilite dikkati çekiyordu. Laboratuvar olarak; Hb 6.4 g/dl, Hct %18.1, MCV 105.8 fl, WBC $4.5 \times 10^3/\text{mm}^3$, MCH 28.7 pg, RBC $1.71 \times 10^6/\text{mm}^3$, platelet $153 \times 10^3/\text{mm}^3$, retikülosit %1 idi. Periferik yaymada eritrositlerde makrositoz ve anizositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon vardı. Direkt Coombs (-) idi. Biyokimyasal tetkikleri, LDH 2473 U/l olması dışında normaldi. İdrarda redüktan madde negatif idi. Serum Fe 89 mcg/dl, TDBK 269 mcg/dl, transferrin saturasyonu % 33, vitamin B12 düzeyi 70 pg/ml (220-940), folat 16 ng/ml (1.1-20) olarak saptandı. Anne vitamin B12 düzeyi 345 pg/ml idi. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik değişiklikler mevcuttu. Göz dibi bakışında bilateral papil solukluğu izlendi. B12 eksikliği saptanan hastaya 100 g/gün intramusküler vitamin B12 verilmeye başlandı.

Kliniğimize başvurusundan itibaren dikkati çeken ağız şapırdatması tarzında nöbetleri vardı. Bu nedenle çekilen EEG'de; T₃-C₃ ile lokalize hızlı diken boşalım, sol temporalde epileptik fokus saptandı. Kranial BT'de prefrontal ekstraaksiyal mesafe belirgin görünümde izlenmekte olup serebral atrofiye sekonder 3. ve 4. ventriküllerde genişleme vardı. Kranial MRG'de ise her iki hemisferde atrofi, supratentorial çentik ve sisternlerde ılımlı genişleme saptandı (Şekil II). Hastaya bu bulgularla Karbamazepin tedavisi başlandı ve takibinde nöbet gözlenmedi.



Şekil II: Vaka 2 - T1 AG Aksiyel Beyin MR görüntüsü

Bir yıllık izleminde nöbeti yoktu, nörolojik muayenesi normaldi. Antiepileptik tedavisi devam eden olgunun bir yıl sonraki vitamin B12 düzeyi 676 pg/ml olarak saptandı.

Tartışma

Yetişkinlerdeki vitamin B12 eksikliğinde santral sinir sisteminde (SSS) subakut kombine dejenerasyona (SCD) rastlanmıştır (5). Total gastrektomi (TGX) veya nutrisyonel olarak B12 eksikliği oluşturulan ratlarda da aynı tablo gözlenmiştir (3). Bu ratlarda nörotrofik etkisi olan BOS epitelyal growth faktörün (EGF) azaldığı, bunun IL-6 azalmasıyla birlikte olabileceği düşünülmüştür. TGX oluşturulan ratlara intraserebroventriküler IL-6 verilmesiyle SCD

görüntüsünün azaldığı dikkati çekmiştir. Kobalaminin rat SSS'de büyüme faktörleri EGF ve sitokinler arasında (TNF-, IL-6) düzenleyici özellikte olduğuna dair destekleyici çalışmalar vardır. IL-6'nın gp130 bağımlı sitokin olduğu, gp130'un inaktivasyonunun myelinizasyon defekti yaptığı saptanmıştır (4). Kobalamin eksikliği olan vakaların nöroradyolojik incelemelerinde (SSS) beyaz cevher tutulumu olduğu saptanmıştır (6). Bunun nedeni tam olarak açıklanamasa da insan beyninde son metil taşıyıcısı olan S-adenozil metioninin remetilasyon defekti olabilir. Sitozolik remetilasyon defekti ile beyaz cevher gelişimi tam olmamaktadır (2). Hastalarımızda tespit ettiğimiz nöroradyolojik bulguların bu hipotezler ışığında açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Konjenital kobalamin eksikliğinde metilmalonil CoA mutaz, metionin sentetaz enzimlerinin defekti sonucu metilmalonil asidüri ve homosistinüri gelişir. Klinik olarak beslenme güçlüğü, gelişme geriliği, hipotoni, epilepsi, mikrosefali, ciddi hematolojik bozukluklar olabilir. Konjenital kobalamin eksikliği saptanan hastalarda EEG anormallikleri ve epilepsi tespit edilmiştir (2,6). Biz de iki olguda vitamin B12 eksikliği ve epilepsi birlikteliğini gösterdik. Hastalarda vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı; klinik tablo, MCV'de artış (makrositoz), nötrofillerde hipersegmentasyon, LDH ve bilirubin değerlerinin yüksekliği ve vitamin B12 düzeylerinin düşük olmasıyla konuldu (7). Epilepsi etyolojisinde vitamin B12 eksikliği nadir nedenler arasındadır. Glutamat ve diğer eksitator aminoasitlerin (sülfür taşıyan aminoasitler gibi) epilepsinin başlaması ve yayılmasında etkili olduğu bilinmektedir (2). Konjenital kobalamin eksikliğine yönelik yapılan rat çalışmalarında sülfür taşıyan aminoasitlerden olan homosistein ve onun metabolik ürünü homosisteik asidin konvülziyonu indüklediği kanıtlanmıştır (8). Ayrıca literatürde vitamin B12 eksikliğine bağlı optik atrofi gelişebileceği bildirilmiştir (9-11). Bizim hastalarımızda da optik disk solukluğunun ve optik atrofinin olması bu bilgileri desteklemektedir. Ayırıcı tanıda mitokondriyal hastalıklar da düşünüldü. Leigh hastalığının (subakut nekrotizan ensefalopati) örnek olarak verilebileceği piruvat karboksilaz enzim eksikliğinde piruvat, laktat seviyeleri artmakta, hastalık ciddi ve ilerleyici psikomotor retardasyon, spastisite, mikrosefali kliniğiyle karşımıza çıkmaktadır. Yine Leigh'e benzeyen infantil miyopati grubunda yer alan MELAS'ta da (mitokondriyal ensefalopati, myopati, laktik asidoz, strok benzeri epizod) multisistemik tutulum olmaktadır (12).

Hastalarımızın her ikisi de tedaviye yanıt vermiş olup, takiplerinde ilerleyici nörolojik hasar gözlenmemesi ve tanı sonrasında oniki aylık izlemlerinde tamamen sağlıklı olmaları nedeniyle laktik asit, piruvik asit metabolizması bozuklukları dışlanmıştır.

Sonuç olarak çocukluk çağındaki epilepsi vakalarında hematolojik tablonun da iyi değerlendirilmesi, bu hastalarda nadir olmakla birlikte, olası bir vitamin B12 eksikliğinin gözden kaçırılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Hastalarımızda görülen vitamin B12 eksikliği ve epilepsi birlikteliğinin kesin nedenini ve koincidental olup olmadığını açıklayamadık. Bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için benzer vaka sayılarının artmasına ve daha geniş deneysel çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Glader B. Anemias of Inadequate Production, Section 2, Chapter 446 In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: Saunders, 2004: 1612-13.
2. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2002; 43: 616-22.
3. Convulsions and encephalopathy as initial manifestations of cyanocobalamin deficiency, without hematologic changes. *An Med Interna* 1990; 7: 34-5.
4. Cobalamin (vitamin B12) positively regulates interleukin-6 levels in rat cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 2002; 127: 37-43.
5. Subacute combined degeneration one century later. The neurotrophic action of cobalamin (vitamin B12) revisited. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 109-20.
6. Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria: neuroradiologic findings. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 554-63.
7. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescent. *J Pediatr* 2001; 138:10-7.
8. Convulsant action of D,L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. *Epilepsia* 1997; 38: 767-76.
9. Optic neuropathy in a patient with vitamin B12 deficiency: a case report. *J Med Assoc Thai* 1992; 75: 715-8.
10. Peripheral Neuropathy Due to Cobalamin Deficiency. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4: 197-201.
11. Optic atrophy in association with cobalamin C (cblC) disease. *Ophthalmic Genet* 2000; 21: 151-4.
12. Chen YT. Defect in Intermediary Carbohydrate Metabolism Associated with Lactic Acidosis. Chapter

76.4 In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: Saunders, 2004: 477-480.