



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Serebral kortikal atrofisi vitamin B12 ile yerine koyma tedavisi sonrası düzelen bir süt çocuğu olgusu

Disappearance of cerebral cortical atrophy following replacement therapy with vitamin B12 in an infant

Ebru Yılmaz Keskin

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Samsun, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(1):156-160.

Abstract

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency during infancy is seen most commonly in exclusively breast-fed infants born to mothers with inadequate vitamin B12 stores. In addition to megaloblastic anemia, physical, social and neuromotor retardation may be seen in affected patients. In severe cases, thrombocytopenia and neutropenia may accompany anemia mimicking leukemia or aplastic anemia. Patients may rarely develop cerebral cortical atrophy evident on neuroimaging. In this article, a 12-month-old female infant with psychomotor developmental retardation who was referred to our hospital with the initial diagnosis of leukemia due to the finding of pancytopenia is presented. Further investigations revealed severe nutritional vitamin B12 deficiency in this case. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed cerebral cortical atrophy. Replacement therapy with vitamin B12 resulted in marked improvement of psychomotor status, and cranial MRI performed 7 months following the diagnosis and treatment initiation revealed resolution of cortical atrophy.

Key words: Vitamin B12, infant, psychomotor development, cortical atrophy

Öz

Süt çocukluğu döneminde B12 vitamini (kobalamin) eksikliği, en sık olarak, B12 vitamini depoları yetersiz annelerden doğan ve sadece (ya da ağırlıklı olarak) anne sütü ile beslenen bebeklerde görülür. Etkilenen olgularda megaloblastik anemiye ek olarak, fiziksel, sosyal ve nöromotor gelişme geriliği görülebilir. Eksikliğin ağır olması durumunda, anemiye, lösemi ya da aplastik anemiyi taklit eder şekilde, trombositopeni ve nötropeni eşlik edebilir. Santral sinir sistemi etkilenmesi olan olgularda nadir olarak, serebral kortekste atrofi görülebilir. Burada, psikomotor gelişim geriliği bulunan ve tetkiklerinde pansitopeni bulunması üzerine lösemi ön tanısı ile merkezimize yönlendirilen 12 aylık bir kız olgu sunulmaktadır. Nütrisyonel eksikliğe ikincil ağır B12 vitamini eksikliği bulunan olguda kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemeye, serebral kortekste atrofi görülmüş ve B12 vitamini ile yerine koyma tedavisi sonrasında olgunun psikomotor gelişiminde belirgin düzelme izlenmiştir. Tanı ve tedavi başlangıcından 7 ay sonra çekilen kranial MR’da kortikal atrofisinin düzelmiş olduğu dikkati çekmiştir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini, süt çocuğu, psikomotor gelişim, kortikal atrofi

GİRİŞ

Sadece hayvansal kaynaklı gıdalarda mevcut olan B12 vitamini, yaşamın erken dönemlerinde santral sinir sisteminin gelişimi ve miyelinizasyonu için gereklidir. Süt çocukluğu döneminde B12 vitamini eksikliği, megaloblastik anemiye ek olarak, fiziksel, sosyal ve nöromotor gelişme geriliğine, apatiye ve

irritabiliteye neden olabilir¹⁻⁸. Erişkinlerde B12 vitamini eksikliğinin santral sinir sisteminde etkilenmeye neden olması için, eksikliğin aylarca devam etmesi gerekmektedir. Buna karşılık, beyin gelişiminin hızlı olduğu yaşamın ilk yıllarında, eksikliğin haftalarla ifade edilebilen kısa bir süre devam etmesi durumunda bile, eksikliğe ait bulgular görülebilir³.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Yılmaz Keskin, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji, Samsun, Turkey E-mail: ebruyilmaz81@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 15.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.08.2015

Santral sinir sisteminin görüntülediği infantil B12 vitamini eksikliği olgularında, en sık olarak serebral atrofi ve corpus callosum incelmeleri bildirilmiştir^{9,10}. Burada, sadece anne sütü ile beslenen ve ağır B12 vitamini eksikliğine ikincil psikomotor geriliği bulunan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

On iki aylık kız olgu, iştahsızlık şikayeti nedeniyle yapılan tetkiklerde pansitopeni bulunması üzerine, lösemi ön tanısı ile yönlendirildi.

Olguda, solukluk, skleralarda sarılık ve hepatosplenomegali dışında psikomotor gelişme geriliği, hipotoni, apati ve sosyal gerilik (çevreyle ilgisizlik, göz temasının yokluğu, gülümsememe) dikkati çekti. Sadece anne sütü ile beslenen hastanın annesinin et alerjisi nedeniyle hayvansal gıdaları yetersiz tükettiği bilgisi alındı. Annenin gebelikte kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından verilen multivitamin preparatlarını düzenli şekilde kullanmış olduğu öğrenildi.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobinin (Hb) 3.5 g/dL; ortalama eritrosit hacmi (MCV) 99.7 fL;

eritrosit dağılım hacmi (RDW) %16; beyaz küre 5.030/mm³; mutlak nötrofil sayısı (ANS) 980/mm³; platelet 67.000/mm³; serum total/indirekt bilirubin 2.51/1.75 mg/dL; laktat dehidrogenaz 4.424 U/L; demir 81 µg/dL; demir bağlama kapasitesi 311 µg/dL; ferritin 157 ng/mL; vitamin B12 <150 pg/mL; folik asit 15.24 ng/mL (normal: 3-17) ve plazma homosistein >50 µmol/L (normal: 5-12) bulundu (Tablo 1). Periferik kan yaymasında, belirgin anizositoz, poikilositoz, makrositer eritrositler, mikroanjiopatik hemolitik anemili olgulardakine benzer şekilde küçük, parçalanmış eritrositler (şistositler), nadir normoblast ve nötrofillerin çekirdeklerinde hipersegmentasyon izlendi. Tam idrar tetkikinde proteinüri saptanmadı.

Olgunun (asemptomatik) annesinin laboratuvar tetkiklerinde Hb 10.3 g/dL; MCV 74.6 fL; RDW %15.8; beyaz küre 6.700/mm³; ANS 4.180/mm³; platelet 301.000/mm³; serumda demir 35 µg/dL; demir bağlama kapasitesi 654 µg/dL; ferritin 4 ng/mL; vitamin B12 163 pg/mL; folik asit 5,78 ng/mL ve plazma homosistein 17,2 µmol/L bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Olgunun ve annesinin başvuru anındaki laboratuvar bulguları

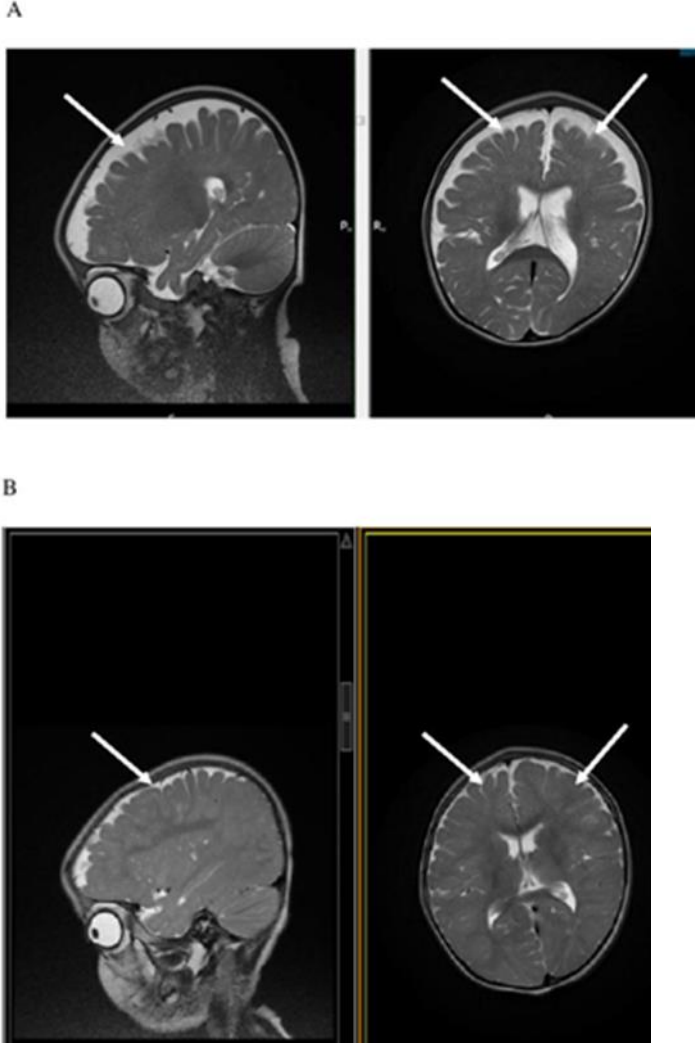
	Olgu	Olgunun Annesi
Hb (g/dL)	3.5	10.3
MCV (fL)	99.7	74.6
RDW (%)	16	15.8
Beyaz küre/ANS (/mm ³)	5.030/980	6.700/4.180
Platelet (/mm ³)	67.000	301.000
LDH (U/L)	4.424	187
Bilirubin (total/indirekt) (mg/dL)	2.51/1.75	0.42/0.24
Demir (µg/dL)	81	35
Total DBK (µg/dL)	311	654
Ferritin (ng/mL)	157	4
Vitamin B12 (pg/mL)	<150	163
Folik asit (ng/mL) (normal: 3-17)	15.24	5.78
Homosistein (µmol/L) (normal: 5-12)	>50	17.2

Sadece anne sütü ile beslenen olguda bu bulgularla, annedeki eksikliğe ikincil nütrisyonel B12 vitamini eksikliği düşünüldü. Tüm gelişim basamaklarında gerilik mevcut olan hastanın Denver II gelişimsel testi anormal olarak değerlendirildi. Kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde, bilateral frontoparietal ve temporal bölgelerde kortikal atrofi dikkati çekti (Şekil 1).

Olguya 1 kez eritrosit süspansiyonu verildi. B12 vitamini ile yerine koyma tedavisi, multivitamin preparatı ve 2. haftadan itibaren demir tedavisi başlandı. Tedaviden sonra günler içerisinde nörogelişimsel basamaklarda dramatik iyileşme ve iştah artışı gözlemlendi. İzlemede hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerde tam düzelme kaydedildi.

Tedaviden 7 ay sonra yapılan Denver II testi şüpheli, kranial MR ise normal olarak değerlendirildi (Şekil

1). Olgunun izlemi devam etmektedir.



Şekil 1. Olgunun başvuru dönemindeki kranial MR incelemesinde (A), bilateral frontoparietal ve temporal bölgelerde ekstraaksiyel mesafelerde artış ve kortikal sulkuslarda derinleşme izlenmektedir. Vitamin B12 tedavisinin başlangıcından 7 ay sonraki kranial MR incelemede (B) ise, serebral atrofının düzelmiş olduğu dikkati çekmektedir.

TARTIŞMA

Olgumuzun başvurusunda yaşamı tehdit eden anemi (Hb 3.5 g/dL), pansitopeni, B12 vitamini eksikliğine ikincil inefektif eritropoez ve intramedüller hemoliz ile ilişkili bulgular (indirekt bilirubin ve LDH yüksekliği) mevcuttu. Tedavi sonrasında hematolojik ve biyokimyasal bulgularda tam düzelme kaydedildi.

B12 vitamini, metilmalonik asitin süksinil koenzim A'ya ve homosisteinin metionine dönüşümünde rol oynadığı için, B12 vitamini eksikliğinde, metilmalonik asit ve homosistein birikir; geri dönüşümlü kemik iliği yetmezliğine ek olarak, demiyelinizan santral sinir sistemi bozukluğuna ait bulgular ortaya çıkabilir². B12 eksikliği olan süt çocuklarında bulgular genellikle yaşamın 4. ve 6.

ayları arasında ortaya çıkar; büyüme ve gelişme geriliğine ek olarak, tedavide geç kalınması durumunda, geri dönüşsüz nörolojik etkilenme gelişebilir¹⁻³.

Literatüre bakıldığında, süt çocukluğu döneminde B12 vitamini eksikliği nadir bir durum olarak kaydedilmektedir¹⁻³. Olgu serilerini içeren çalışmaların çoğu Türkiye'den bildirilmiştir^{4,7,9,10}. Türkiye tarıma dayalı bir ülke olduğu için, bitkisel kaynaklı gıdalar, et ve diğer hayvansal gıdalara göre daha ucuzdur. Ayrıca, ülkemizde Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu gibi ilk 6 aylık dönemde sadece anne sütü alınmasının yaygın şekilde teşvik edilmesiyle, hayvansal gıdaları yetersiz tüketen annelerin emzirilen bebeklerinde artmış risk söz konusudur⁶.

Sadece anne sütü ile beslenen olgumuzun annesinde de B12 vitamini eksikliği mevcuttu. B12 vitamini eksikliği erişkinlerde özgül olmayan belirti ve bulgulara yol açabilir; hatta, bireyler, olgumuzun annesinde olduğu gibi, asemptomatik olabilir. Bu nedenle, laktasyon dönemindeki annelerde B12 vitamini eksikliği kolaylıkla gözden kaçabilir. Ayrıca, literatürde, B12 vitamini eksikliği olan süt çocuklarında da, belirti ve bulgular özgül olmadığı için, çocuk doktorlarının bu tanıyı sıklıkla atladıkları kaydedilmiştir⁶.

Olgumuzda, vitamin B12 tedavisi sonrasında hızlı ve dramatik bir klinik düzelme izlenmiştir. Ancak, süt çocukluğu dönemindeki vitamin B12 eksikliğinde uzun süreli psikomotor prognoz, eksikliğin şiddetine ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. 41 olgunun dahil edildiği bir çalışmada, tanı anında ortalama yaşları $11,70 \pm 3,87$ ay olan 24 olguda, tedaviden 3 ay sonraki değerlendirmede psikomotor düzelmenin tam olduğu; ancak, ortalama yaşları $12,94 \pm 3,71$ ay olan 17 olguda düzelmenin kısmi olduğu bulunmuş ve erken tanı ile tedavinin önemine dikkat çekilmiştir⁵. 33 olgunun dahil edildiği bir başka çalışmada ise, tanı anında olguların tamamında Denver II gelişimsel testinin tüm kategorileri anormal bulunmuştur⁴. Bunlardan izlemi düzenli yapılabilen 11 olgudan, yaşları 18 aydan küçük olan 6 olgunun kontrol Denver II testi normal olarak bulunmuştur. Buna karşılık, yaşları 18 aydan büyük olan 5 olgunun ise kontrol Denver II testi anormal olarak kaydedilmiştir.

Başvuru anında 12 aylık olan olgumuzun Denver II gelişimsel testinde, tüm kategorilerde gerilik bulunmuştur. Kranial MR görüntülemesinde, bilateral

frontoparietal ve temporal bölgelerde atrofi izlenmiştir. Tanıdan 7 ay sonra yapılan Denver II gelişimsel testinde belirgin düzelmeler izlenmiş olmasına karşın, test sonucu halen şüpheli olarak yorumlanmıştır. Buna karşılık, kranial MR görüntülemesinde atrofının düzelmiş olduğu dikkati çekmiştir. Olgumuzun psikomotor gelişim basamaklarında belirgin düzelme kaydedilmesine ve kontrol kranial MR görüntülemesi normal olmasına karşın, kalıcı nörolojik etkilenme yönünden izlemi devam etmektedir.

Pansitopeni ve/veya gelişim geriliği ile başvuran süt çocuklarında B12 vitamini eksikliği tanısı akılda bulundurulmalıdır. Bu olgularda B12 vitamini ile yerine koyma tedavisi sonrasında anlamlı düzelme görülebilir. Etkilenen olguların uzun dönemdeki prognozu, eksikliğin şiddetine ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Erken tanı ve tedavi, kalıcı nörolojik hasarın önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hrubá E, Zeman J et al. 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.
2. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:149-60.
3. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nut Rev. 2008;66:250-5.
4. Katar S, Ozbek MN, Yaramis A, Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B-12 deficiency and psychomotor retardation. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:559-62.
5. Demir N, Koc A, Ustyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health. 2013;49:820-4.
6. Zengin E, Sarper N, Kılıç SÇ. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B12 deficiency due to maternal dietary deficiency. Acta Paediatrica. 2009;98:98-102.
7. Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. Turk J Pediatr. 2010;52:17-21.
8. Belen B, Hismi BO, Kocak U. Severe vitamin B12 deficiency with pancytopenia, hepatosplenomegaly and leukoerythroblastosis in two Syrian refugee infants: a challenge to differentiate from acute

- leukaemia. *BMJ Case Rep* 2014;2014:pii: bcr2014203742.
9. Taskesen M, Yaramis A, Pirinccioglu AG, Ekici F. Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional B(12) deficiency in 15 hypotonic infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;16:266–70.
 10. Ekici F, Tekbas G, Hattapoglu S, Yaramis A, Onder H, Bilici A. Brain MRI and MR spectroscopy findings in children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Clin Neuroradiol*. 2014;doi:10.1007/s00062-014-0351-1.