

Kognitif Disfonksiyon ile Başvuran Bir Psödo Trombotik Mikroanjiopati Vakası A Case of Pseudothrombotic Microangiopathy Presenting with Cognitive Dysfunction

ÖZ


Yaşlılarda kognitif disfonksiyon geriatri birimine önde gelen başvuru sebeplerindendir. Bu tür hastalar ayrıntılı geriatrik değerlendirme çerçevesinde ön planda demans açısından değerlendirilmelidir. Yaşlı bireylerde pek çok klinik tablo demansı taklit edebilmektedir. Bu açıdan kognitif disfonksiyonun ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Yaşlılarda geriye döndürülebilir demans sebeplerinden biri de vitamin B12 eksikliğine sekonder gelişebilmektedir. Geriatri pratiğinde çoğunlukla vitamin B12 eksikliği hafif-orta düzeyde olup, başka bir laboratuvar değişiklik gözlenmemektedir. Vitamin B12 eksikliğine ikincil trombotik mikroanjiopati (TMA) benzeri tablo yaşlı bireylerde oldukça nadir olup, ön planda gürültülü bir laboratuvar tablo ve bununla beraber kognitif disfonksiyon ile başvurusu da sık görülmemektedir. Vitamin B12 eksikliğine sekonder psödo TMA tablosu ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde kognitif disfonksiyon ile başvuran; vitamin B12 replasmanı sonrası kognitif iyileşme gösteren bir olgu sunumu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12 Eksikliği, Trombotik Mikroanjiopatiler, Kognitif Disfonksiyon

ABSTRACT

Cognitive dysfunction is one of the leading reasons for admission to the geriatric unit in older adults. These patients should be evaluated primarily in the presence of dementia within the framework of comprehensive geriatric assessment. Many clinical presentations can mimic dementia in elderly individuals. In this respect, the differential diagnosis of cognitive dysfunction should be made carefully. One of the causes of reversible dementia in the elderly may develop secondary to vitamin B12 deficiency. In geriatric practice, vitamin B12 deficiency seen mostly mild to moderate and no other laboratory changes are observed. A thrombotic microangiopathy (TMA)-like condition secondary to vitamin B12 deficiency is very rare in older adults, and it is not common to present with a severe laboratory changes and accompanying cognitive dysfunction. A case report was presented about pseudo-TMA secondary to vitamin B12 deficiency and concurrent cognitive dysfunction that affects daily living activities and in addition, cognitive improvement after vitamin B12 supplementation was observed.

Keywords: Vitamin B12 Deficiency, Thrombotic Microangiopathies, Cognitive Dysfunction

 İldeniz Bilgiçler¹

 Süleyman Emre Koçyiğit²

¹Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Geriatri Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Sorumlu Yazar:

Süleyman Emre KOÇYIĞIT,
Balıkesir Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Geriatri Bilim
Dalı, Balıkesir, Türkiye
E-Posta:
suleymanemrekocuyigit@
gmail.com
Telefon: +90 507 698 79 61

Nasıl Atıf Yapılmalı:

Bilgiçler İ, Koçyiğit SE.
Kognitif Disfonksiyon
İle Başvuran Bir Psödo
Trombotik Mikroanjiopati
Vakası. Geriatrik Bilimler
Dergisi 2024;7(1):68-72.
Doi: 10.47141/
geriatrik.1402994

Geliş Tarihi: 11.12.2023

Kabul Tarihi: 29.01.2024



GİRİŞ

Yaşlı nüfusun hızla artmasına paralel olarak yaşlılıkta sık görülen hastalıklar toplum için de bir sorun haline gelmektedir. Yaşlanan toplumlarda büyük bir sağlık problemi olarak karşılaşılan ve nörodejeneratif değişimlere bağlı olarak gelişen demans; 65 yaş ve üzeri bireylerde %5-7 oranında, 80 yaş civarında %21-24 oranında görülmektedir (1,2). Bu bağlamda global olarak demans prevalansı her geçen gün artmaktadır.

Demans, kronik ve genellikle ilerleyici olarak bellek ve entellektüel kapasitenin azalması ile bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi bilişsel işlevlerden en az ikisinde bozukluk olması ile karakterize bir tablodur. Bilişsel işlevlerde bozukluğa bağlı olarak bireyin günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlama, sosyal ve mesleki yaşantısında bozukluk oluşmaktadır (3).

Demansı taklit eden durumlardan literatürde en sık dikkate ilişkin kognitif bozukluklar ifade edilmektedir. Hatta psödodemans terimi, klinik belirtiler ve görünümü açısından yaşlı hastalarda demansı düşündüren, ancak mevcut depresyonun sağaltımı sonucunda bilişsel işlevlerdeki bozukluğun düzeldiği tabloyu tanımlamak için kullanılmıştır (4). Buna ek olarak depresyon dışında da pek çok klinik tablo demansı taklit edebilmektedir. Bunun ayırımında geriatriğin teknolojisi olarak sayılan ayrıntılı geriatrik değerlendirme önem arz etmektedir. Özellikle geriye döndürülebilir demans nedenlerinin (hipotiroidi, normal basınçlı hidrosefali, vitamin B12 eksikliği gibi) tespitinde geriatrik değerlendirme oldukça etkindir.

Vitamin B12 eksikliği önemli bir klinik antite olup, yaşlı bireylerde kognitif etkilenme, kırılğanlık veya sarkopeni gibi geriatrik sendromlarla ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (5). 2019'da yapılan bir

çalışmada şiddetli B12 vitamin eksikliği olan hastalara mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve şistositoz gibi trombotik trombositopenik purpurayı (TTP) taklit eden özellikler gösteren tanılar ile konulduğu görülmüştür. Nadir görülen bu tablonun Psödo trombotik mikroanjiyopatinin (psödoTMA) erken ve doğru teşhisinin B12 vitamini takviyesi ile doğrudan tedavi edilebilmesi ve plazmaferez gibi gereksiz uygulamalarla vakit kaybetmeyi önlemeye yönelik kritik bir klinik öneme sahiptir (6).

Bu olgumuzda geriatrik bir hastada demans benzeri bir tablonun altta yatan psödoTMA'ya sekonder gelişebileceği ifade edilmiştir.

OLGU SUNUMU

89 yaşında kadın hasta yakınları tarafından yaklaşık 2 aydır iştahsızlık, yeme isteğinde azalma, uykuya meyilli olma ve 5-6 aydır unutkanlık, zaman ve mekân oryantasyonunu yitirme şikayetleri ile geriatri polikliniğine başvurdu. Poliklinikte yapılan ayrıntılı geriatrik değerlendirmede unutkanlığın yer aldığı son 6 ay içerisinde progresyon gösterdiği ve günlük yaşam aktivitelerini etkilediği, bunlara ek olarak geriatrik sendromlardan uyku bozukluğunun, urge tarzında üriner inkontinans varlığı tespit edilmiştir. Yapılan fizik muayenesinde hasta uykuya meyilli, sorulan sorulara ilgisizdi. Tansiyonu 110/70 mmHg, saturasyon %98, nabız 75 vuru/dk olup vitalleri stabildi. Konjunktivalar ve deri soluktu. Kalp sesleri olağandı, üfürüm duyulmadı. Akciğer solunum sesleri olağandı. Batın rahat, defans-rebound yoktu. Nörolojik muayenesi olağandı, Glaskow Koma Skalası 15 olup bilinç açıktı. Yer, zaman, kişi oryantasyonu kısıtlıydı. Özgeçmişinde bilinen hiçbir hastalığı olmayan hastanın kronik olarak kullandığı herhangi bir ilaç yoktu. Ayrıntılı geriatrik değerlendirme ölçeklerinden mini nutrisyonel

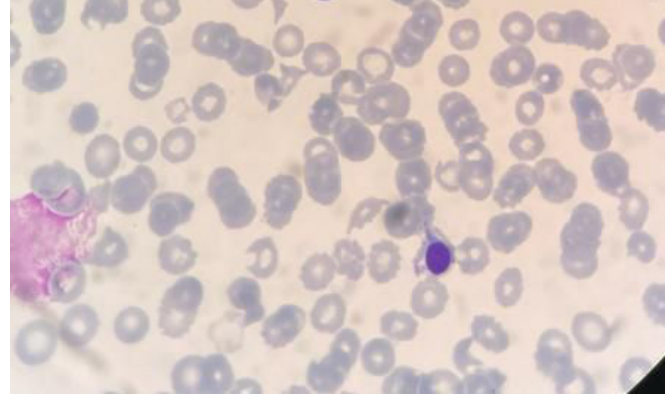
değerlendirme – kısa formu testinden 11 puan (malnutrisyon riski), kalk ve yürü testinin 20 sn, Tinetti denge ve yürüme testinden 21 puan, Fried kırılgnalık ölçeğinden 3 puan, Barthel günlük yaşam aktivitesinden 80 puan, Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktivitesinden 11 puan aldığı tespit edilmiştir. Nörokognitif değerlendirmede ise Mini-mental durum muayenesinden 15 puan aldığı gözlenmiştir.

Yapılan biyokimyasal tetkikler sonucu hemoglobin 5,7 g/dL, hemotokrit %16,8, MCV 141,8 fL, MCH 47,7 pg, platelet $124 \times 10^3 \mu\text{l}$, sedimentasyon 36 mm/saat, 25-OH vitamin D 9,5 ng/mL, B12 vitamini <50 pg/ml, magnezyum 1,7mg/dL, LDH 2405 U/L idi. Total bilirubin düzeyi 1,97mg/dL, indirekt bilirubin düzeyi 1,40 mg/dL, protrombin zamanı 15,2 sn (INR 1,2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 27 sn, D-dimer 0,51 mg/dl, fibrinojen 303 mg/dl, CRP düzeyleri 4,6 mg/dL ve Coombs testleri negatifti. Retikülositoz yoktu. Hastadan teknik problemler nedeniyle haptoglobulin düzeyi ve ayırıcı tanı için ADAMTS13 düzeyi bakılmadı.

Malignite tarama, hipersplenizm şüphesiyle tüm abdomen ultrasonografi çekildi. Safra kesesi lümeni içerisinde, genel cerrahi tarafından elektif şartlarda operasyon önerilen yaklaşık 2 cm boyutunda taş izlendi. Diğer sistem ve organlar olağan saptandı. Akut-kronik iskemik değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla 3 planlı MRG istendi. Yaş ile uyumlu atrofik değişiklikler gözlemlendi. Periferik yayma yapıldı (Şekil 1). Megaloblastik Anemi ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Geriatri servisine hospitalize edilen hastaya 3 Ünite Eritrosit Süspansiyonu uygulandı. Hemoglobin düzeyi 8,5 g/dL'ye yükseldi. LDH yüksekliği ve B12 vitamini düşüklüğü nedeniyle hastaya intramusküler B12 tedavisi başlandı. Servisimizde takip edildiği süreçte tedaviye

dramatik olarak yanıt alınan hastanın mekân ve kişi oryantasyonu düzelirken iştahsızlık geriledi, oral alımı tolere etmeye başladı. Taburculuk öncesi bakılan LDH seviyesi 890 U/L'ye kadar geriledi.



Şekil 1. Periferik yayma

Hasta bir ay sonra geriatri polikliniğinde değerlendirildi. Oryantasyon muayenesinde kişi-yer ve zaman oryantasyonunun tam olduğu tespit edildi. Halsizlik ve iştah problemi düzelen hastanın Mini-mental durum muayenesinden 20 puan aldığı, temel GYA testlerinden 85 puan, enstrümental GYA testlerinden ise 19 puan aldığı gözlemlendi. Gerek klinik gerekse nörokognitif açıdan düzelme izlenen hasta geriatri polikliniğince takip altında değerlendirilmektedir.

TARTIŞMA

TMA'lardan biri olan TTP önemli bir hematolojik bozukluk olup, tanı konulmadığında mortalitesi oldukça yüksektir ve özellikle mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve çeşitli düzeylerde uç organ hasarı (renal, nörolojik veya ateş gibi) ile prezente olabilmektedir (7). Klasik TTP'nin klinik prezentasyonu değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, nörolojik prezentasyon hafif konfüzyondan şiddetli epileptik nöbete kadar geniş bir yelpazede gerçekleşebilmektedir (8). Buna ek olarak hematolojik bulgulardan trombositopeni, anemi, artmış retikülosit düzeyi ve LDH yüksekliği

göze çarpmaktadır. Özellikle LDH düzeyi TTP için önemli bir prognostik faktördür (9). Bizim vakamızda da özellikle hematolojik bulgular açısından TMA'yı düşündürecek bulgular göze çarpmakla birlikte, hastanın nörolojik olarak apatik görünümü de TTP'nin tanımında ayırıcı tanıda yer alması gerektiğini düşündürmelidir. Ancak, hastamızın laboratuvar tablosu TTP'yi taklit etmekle birlikte, kliniği TTP ile uyumlu olmaması ve hali hazırda ciddi düzeyde düşük vitamin B12 düzeyi sebebiyle ön planda psödoTMA düşünülmüştür. Hastanın uykuya meyilli olma şikayetinin uzun süredir olması, ek olarak fokal nörolojik bir defisit ya da nöbet gibi herhangi bir öyküsünün olmaması ve vitamin B12 replasmanı sonrası kliniğin düzelmesi nedeniyle TTP tanısından uzaklaşmıştır. LDH düzeyinin oldukça yüksek olması ve retikülositozun olmaması da TTP'den ayırt eden diğer özellikler olarak göze çarpmaktadır, literatürde TTP için ortalama LDH düzeyi 1407-1460 U/L olarak ifade edilmiştir (6). Bizim vakamızda ise LDH düzeyi 2405 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, literatürde özellikle TTP kliniği ile gelen hastalarda kognitif gerileme riskinin artabileceği üzerinde de durulmaktadır (10). Ancak B12 eksikliğine sekonder psödo-TMA vakalarında kognitif gerileme ile ilişkin vaka düzeyinde yeterince bilgi bulunmamaktadır.

B12 vitamini hematopoez ve nörolojik fonksiyonda önemli bir rol oynar. B12 eksikliğinin klinik belirtileri megaloblastik anemi, periferik nöropati, psikoz ve omuriliğin subakut kombine dejenerasyonunu içerir. Literatürde B12 eksikliğinin demans riski açısından çelişkili bilgiler bulunsa da, geriatri pratiğinde B12 eksikliği önemli bir reverzibl kognitif bozukluk nedeni olarak öne çıkmaktadır. B12 eksikliğinin nadir bir tezahürü, hemolitik anemi, trombositopeni ve şistositoz ile karakterize olan ve B12

eksikliği olanların yalnızca %2,5'inde görülen psödoTMA'dır(11). Bu nedenle Psödo TMA nadirdir, vakaların yaklaşık %38,8'i yanlışlıkla TTP olarak teşhis edilir ve bu da plazmaferezi de içeren yanlış tedaviye yol açar (12). Trombotik Mikroanjiyopatilerin aksine psödoTMA'da sınırlı B12 rezervleri nedeniyle retikülosit sayısı düşüktür (13). Hastalığın nadirliği göz önüne alındığında, psödoTMA genellikle şüpheli bir mikroanjiyopatik hemolitik aneminin tetkikinde erken dönemde düşünülmez (14). PsödoTMA'nın tanınmaması sıklıkla plazmaferez ile gereksiz tedaviye neden olur ve B12 vitamini takviyesi ile uygun tedaviyi geciktirir. Bu nedenle hemolitik anemi, trombositopeni ve şistositoz ile başvuran yaşlı hastalarda ayırıcı tanı olarak psödoTMA'yı düşünmek son derece önemlidir.

Tüm bu hususlar göz önüne alındığında TMA kliniğinde gelen bir hastada bile ayrıntılı geriatrik değerlendirmenin önemi tekrar ön plana çıkmaktadır. Özellikle yaşlı bireylerde silik nörolojik bulgularla prezente olabilecek bu tür vakalarda öncelikle dikkatli anamnez ve fizik muayene ile birlikte ayrıntılı geriatrik değerlendirmede geriatrik sendromlar ve fonksiyonellik açısından hastaların değerlendirilmesi önemlidir. Kognitif bozukluk ile gelen hastalarda nörokognitif değerlendirmeye ek olarak geriye dönebilir demans nedenleri açısından özellikle tiroid fonksiyon testleri ve vitamin B12 düzeylerinin tetkiki ayrıntılı geriatrik değerlendirmenin vazgeçilmez unsurudur. Hastada uygulanan değerlendirme ile B12 düzeyinin ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğu ve mevcut kognitif gerilemenin B12 eksikliğine sekonder olabileceği öngörüldü. Takip esnasında hem kognitif iyileşme hem de günlük yaşam aktivitelerinde düzelme bu öngörüğü desteklemektedir.

Sonuç olarak bu olgu sunumunda, vitamin B12 ilişkili TMA benzeri bir sendromla başvuran

hastada kognitif gerileme olabileceği ve B12 replasman sonrası kognitif düzelmenin dramatik olarak düzelebileceği ifade edilmiştir. Ayrıntılı geriatric değerlendirme ışığında hastaya hem kognitif açıdan hem de hematolojik açıdan yanlış tanı ve tedavi riskinin azalabileceği akılda tutulmalıdır.

BİLDİRİMLER

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Onay

Çalışma bir olgu sunumu olduğundan etik kurul onayı gerekmemektedir.

Hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir: İB, SEK, Tasarım: SEK, Literatür Taraması: İB, Yazma: İB, SEK.

KAYNAKLAR

1. Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:139-148.
2. Cerasuolo JO, Azarpazhooh MR, Kapral MK, et al. Evidence of Concomitantly Increasing Stroke and Dementia Prevalence among those 80 Years and Older in Ontario, Canada, 2003-04 to 2012-13. *Can J Neurol Sci*. 2019 Jan;46(1):105-107.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. Fisman M. Pseudodementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9(5-6):481-4.

5. Ates Bulut E, Soysal P, Aydin AE, et al. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol*. 2017 Sep;95:136-140.
6. Fahmawi Y, Campos Y, Khushman M, et al. Vitamin B12 deficiency presenting as pseudo-thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *Clin Pharmacol*. 2019 Aug 27;11:127-131.
7. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):395-415.
8. Vesely SK, George JN, Lämmle B, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003 Jul 1;102(1):60-8.
9. Patton JF, Manning KR, Case D, et al. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1994 Oct;47(2):94-9.
10. de Castro JTS, Appenzeller S, Colella MP, et al. Neurological manifestations in thrombotic microangiopathy: Imaging features, risk factors and clinical course. *PLoS One*. 2022 Sep 21;17(9):e0272290.
11. Morrissey D, Sun Y, Koilpillai S, et al. Pseudo-Thrombotic Microangiopathy Secondary to Vitamin B12 Deficiency. *Case Rep Med*. 2022 Sep 3;2022:7306070.
12. Tun AM, Myint ZW, Rojas Hernandez EG, et al. Vitamin B12 deficiency-related pseudo-thrombotic microangiopathy might be misdiagnosed and treated with plasma product therapy: review of the literature and analysis of the reported cases. *Blood*. 2017;130:p. 5576.
13. Rao S, Colon Hidalgo D, Doria Medina Sanchez JA, et al. Et Tu, B12? Cobalamin Deficiency Masquerading As Pseudo-Thrombotic Microangiopathy. *Cureus*. 2020 Jul 9;12(7):e9097.
14. Hassouneh R, Shen S, Lee O, et al. Severe Vitamin B12 Deficiency Mimicking Microangiopathic Hemolytic Anemia. *J Hematol*. 2021 Aug;10(4):202-205.