

B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliğinde hematolojik belirtiler olmadan nörolojik bozukluklar ortaya çıkar mı?

Do neurological disorders occur without hematological findings in vitamin B12 and/or folic acid deficiency?

Fatih Mehmet Azık*, Yaşar Topal**, Tansel Erdem Azık***

*Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Muğla

**Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Muğla

***Muğla Özel Yücelen Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Muğla

Özet

Vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri birbirinden morfolojik olarak ayırt edilemeyen megaloblastik anemiye yol açtığı gibi, iç içe geçmiş benzer nöropatolojik mekanizmalarla nöropsikiyatrik sendromlara yol açabilir. Vitamin B12 ve folik asit tüm yaş gruplarında santral sinir sistemi fonksiyonlarında vazgeçilemez rollere sahiptir. Vitamin B12 eksikliği malnütrisyona olan çocuklarda veya katı vejeteryan olan annelerin çocuklarında görülür. Hematolojik ve nörolojik bulguları olan pernisiyöz anemili annelerin çocuklarında da görülebilir. Folik asit eksikliği diyetteki eksiklik veya emilim bozukluğu sonucu ortaya çıkabilir. Megaloblastik anemi; çocuklarda en sık 6 ay ile 2 yaş arası beklenir, 5 yaşından sonra ise nadiren gelişir. Beş yaşından sonra megaloblastik anemi gelişen çocukların çoğunda kronik ishal, malabsorbsiyon sendromu veya cerrahi olarak bağırsak operasyonu öyküsü bulunur. Bu makalede özellikle üstünde durulacak olan vitamin B12 eksikliği ya da folik asit eksikliği olan olgularda megaloblastik anemi olmadan nörolojik bulguların görülebileceğidir. Anemi veya hematolojik bulgular olmadan gelişen nörolojik semptomlar daha şiddetlidir. Hematolojik bulgular ile nörolojik bulgular arasında ters korelasyon olduğu bildirilmiştir. Biri ne kadar ağır ise diğeri o kadar hafif şiddette olabilmektedir. Önceki bilgilerimize göre, vitamin B12 eksikliğinde B12 vitamini verilmeden, sadece folik asidin verilmesi anemiye ve makrositozu düzeltir, ancak nörolojik bozuklukların tanı ve tedavisini geciktirir. Ancak son yıllarda bazı yazarlar, vitamin B12 eksik iken folik asit verilmesinin nörolojik sistem için toksik olduğunu öne sürmüş, olayın ayrı bir boyutuna dikkat çekmişlerdir.

Pam Tıp Derg 2015;8(2):166-170

Anahtar sözcükler: B12 vitamini, Folik asit, Nörolojik bulgular, Subakut kombine dejenerasyon.

Abstract

Vitamin B12 and folic acid deficiency lead to morphologically indistinguishable megaloblastic anemia and also may cause neuro-psychiatric syndromes by similar neuropathological mechanisms. Vitamin B12 and folic acid has indispensable roles in the structure of the central nervous system in all age groups. Vitamin B12 deficiency is seen in children with malnutrition, in children of mothers who are strict vegetarians or with pernicious anemia. Folic acid deficiency can occur as a result of malabsorption or dietary deficiency. Megaloblastic anemia; most common in children between the ages of 6 months and 2 years, and is expected to develop rarely after the age of 5. Majority of school children with megaloblastic anemia has a history of chronic diarrhea, intestinal malabsorption syndrome or surgical operation. This article will focus specifically on the fact that vitamin B12 deficiency or folic acid deficiency can cause neurological signs without megaloblastic anemia. Another reality is that if there is no anemia or hematologic findings, neurological signs are more severe. Neurological signs are inversely correlated with hematologic findings. The more severe the one is, the milder the other one can be. According to previous knowledge, folic acid without vitamin B12 only corrects hematological findings, but folic acid treatment will delay the diagnosis and treatment of neurological disorders with vitamin B12 deficiency. However, in recent years, the administration of folic acid is reported to be toxic for the neurological system in the situation of vitamin B12 deficiency, suggesting that the authors have drawn attention to another dimension of the event.

Pam Med J 2015;8(2):166-170

Key words: Vitamin B12, Folic acid, Neurologic manifestations, Subacute combined degeneration.

Fatih Mehmet Azık

Yazışma Adresi: Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Muğla
e-mail: mfatihazik@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 21.11.2014

Kabul tarihi: 09.01.2015

Giriş

20. yüzyılın başlarında megaloblastik anemi ile nöropsikiyatrik ve nörolojik bulgular arasında bağlantı olduğu birçok yazar tarafından bildirilmiştir. Nörolojik bulguların klasik subakut kombine dejenerasyon (SKD) yanısıra periferik sinir ya da psikiyatrik bozuklukları içerecek şekilde geniş bir yelpazede görülebileceği belirlenmiştir [1,2]. Yirminci yüzyılın son çeyreğinde megaloblastik anemide görülen nöropsikiyatrik semptomların sadece vitamin B12 eksikliği ile ilişkili olup folik asitten bağımsız olduğu varsayımı yapıldı. Laboratuvar incelemelerinin yapılabilirliği ve homosisteinin tetkik edilebilmesi 1990'larda folat, vitamin B12 ve homosisteinin sinir sistemi gelişmesi, tamiri, ruh hali, yaşlanma, bilişsel fonksiyon ve demans üzerine etkin olduğu; yani her yaşta beyin metabolizması ve fonksiyonunu etkilediği belirlendi. Hatta daha da ileri giderek folik asidin sinir sistemine zarar verebileceği konusunda soru işaretleri oluştu [3,4].

Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik bozukluklar

Periferik nöropati, SKD, otonomik disfonksiyon, optik atrofi, duygulanım ve davranış değişiklikleri, psikoz, hafıza bozuklukları ve bilişsel fonksiyonlarda gerilik görülebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha çok nörolojik bozukluğu olan megaloblastik anemilerde erken ayırıcı tanının önemine değinilmiştir [2]. Hastalar, megaloblastik anemi ile hematolojlara ya da sinir sistemi semptomları ile nörologlara veya psikiyatriklere başvururlar. En sık olarak periferik nöropati görülürken, SKD pek sık değildir [5]. Hastalarda kord bulguları veya periferik sinir semptomları değişmez bir şekilde simetrik distal duyu kaybı ile kendini gösterebilmektedir. Genelde bulgular ayaklardan başlar, daha sonra ellerde belirir. Değişken derecelerde ataksi eşlik edebilir. En sık nörolojik muayene bulgusu ayaklarda vibrasyon duyusunda ve proprioepsiyonda azalmadır, distal kutanöz duyu kaybı eşlik edebilir. Kordon tutulumuna bağlı olarak ekstremite refleksleri artmış, azalmış olabilir veya hiç alınamayabilir. Lateral kolon tutulum bulguları olarak spastik paraparezi gelişebilir; otonom sistemle ilgili mesane, bağırsak veya seksüel semptomlar eşlik edebilir. Periferik sinir tutulumuna bağlı duysal semptom ve bulguları kordun posterior patolojilerinden ayırt etmek güç olabilir. Periferik nöropati tek nörolojik tutulum olabilir. Ancak kord bulguları var ise değişmez bulgu olarak aksonal nöropati bulgularına ait elektriksel aktivite bozukluğu saptanır. Mental

semptomlar genellikle periferik sinir veya kord tutulum bulguları ile birlikte olurken nadiren tek başına da ortaya çıkabilir. Sadece psikiyatrik sendrom olarak ortaya çıkması oldukça seyrek görülen bir durumdur [4]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sinir sistemi bulguları olanlar ile hematolojik bulguları olanların sık olarak ayrıştığı saptanmıştır. Aneminin derinliği ile nörolojik tutulumun ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ters korelasyon olduğunu belirlediler. Anemisi veya makrositozu olmayan hastalar en ağır sinir sistemi tutulumu göstermeye eğilimlidirler Bunun sebebi net değildir. Vitamin B12 düzeyi ile ilişki bulunamamış ancak vitamin B12 eksikliğinde serum folat düzeylerinin yüksek olma durumunun buna sebep olabileceği belirtilmiştir [6]. Nörolojik disfonksiyondan sorumlu olan mekanizmanın, hematolojik probleme yol açan B12 vitamini eksikliği mekanizmasından tamamen farklı olduğu öne sürülmüştür. B12 vitamini, L-metilmalonilkoenzim A mutaz ve metionin sentetaz için bir koenzim olarak hareket eder. Bununla bağlantılı olarak, B12 vitamini eksikliği sonucu enzimatik kusurlar sonucunda metilmalonik asit ve homosistein birikmesine neden olur, birikmenin miktarı nörolojik ve psikiyatrik anormalliklerin şiddeti ile orantılı görünmektedir [7]. Bunun aksine, yetersiz vitamin B12 sebebiyle ineffektif DNA sentezi ve bozulmuş eritropoez hematolojik bozuklukların çoğuna neden olmaktadır [8]. Vitamin B12 eksikliğinde görülen nörolojik bozuklukların altında yatan mekanizmaların megaloblastik anemiye neden olan mekanizmalardan tamamıyla farklı olduğu görülmektedir [9]. Vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak nörolojik bozukluklar tipik olarak 40-90 yaş arasında (en sık 60-70) görülür. 40 yaşından önce çok az sayıda hastada görülür. Megaloblastik anemi veya makrositoz ile birlikte düşük B12 düzeylerine eşlik eden nöropsikiyatrik sendromlar mevcut ise tanı genellikle kolaydır. Anemi ve makrositoz yok, serum B12 düzeyi sınırdan veya sadece psikiyatrik semptomlar var ise tanı koymak zorlaşır. Gerçekten de nöropsikiyatrik anormallikleri olan hastalarda hematokrit ve MCV genellikle normaldir [10,11].

Serum vitamin B12 düzeyi tanıda yol gösterici değilse plazmada artmış homosistein veya metilmalonik asit konsantrasyonu ciddi vitamin B12 eksikliği varlığını göstermede çok önemlidir. Periferik sinir ve korda ait semptomları içeren diabetik ve alkolik nöropatiler, paraneoplastik sendromlar, servikal spondilozis, nörosifiliz, HIV ilişkili nörolojik bozukluklar ve nitroz okside maruziyet erişkinlerde ayırıcı tanıda önemlidir [6].

Folik asit eksikliğinde nörolojik bozukluklar

Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemiye eşlik eden spinal, periferik sinir ve mental bozukluklar ilk olarak 1960'ların ortalarında rapor edilmeye başlanmış olup, anemi veya makrositoz ile birlikte olan veya olmayan folik asit eksikliklerinde folata cevap veren nöropsikiyatrik bozuklukların geliştiği bildirilmiştir [12]. Folat eksikliğine bağlı bildirilen nöropsikiyatrik bozukluklar vitamin B12 eksikliğinde görülenler ile oldukça benzerdir [13]. İlginç olarak, vitamin B12 eksikliğinde görülen periferik nöropati folat eksikliğinde görülenden iki kat daha sık görülmektedir. Aksine, folat eksikliğinde görülen depresyon sıklığı vitamin B12 de görülenden iki kat daha siktir. Periferik sinir fonksiyonunu aydınlatmak için yapılan elektriksel aktivite çalışmalarında dominant olarak sensori-aksonal nöropati olduğu ve vitamin B12 eksikliğinde görülen ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır [14].

Çocukluk çağında yaşa göre remetilasyon defektlerine eşlik eden klinik nörolojik bulgular

Çocukluk döneminde nörolojik bulgular yaşa göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Nörolojik sistemin gelişim basamaklarına göre o dönemi içerecek şekilde klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle ayırıcı tanıda çok sayıda hastalıkla örtüşmekte olduğundan çocukluk çağında erişkindeki gibi ayırıcı tanıyı alt alta sıralamak pek mümkün değildir. Nörolojik bozukluklarda vitamin metabolizma bozukluklarının akılda tutulması daha gerçekçi bir yaklaşım olacaktır.

Neonatal ve erken infant dönemi (<3 ay): Kötü beslenme, letarji, hipotoni veya hipertoni, nöbet geçirme, koma

Geç infant ve erken çocukluk dönemi (>3 ay-<10 yaş): Gelişmede yavaşlama, letarji, mental gerilik, ensefalopati, nöbet geçirme, spastik parezi (subakut kombine dejenerasyon), ekstrapiramidal bulgular, nöropati

Geç çocukluk ve erken erişkinlik dönemi (>10 yaş): Hafif derecede gelişme geriliği, mental gerilik, davranış değişiklikleri, ensefalopati, myelopati (subakut kombine dejenerasyon), nöropati [15].

Nörokognitif bozukluklarda patogenez

Nörolojik bulguların zeminindeki biyokimyasal temelin kavranması karmaşık bir konudur. İleri sürülen mekanizmalar şu şekilde sıralanabilir. Metiyonin sentaz ve/veya

metilmalonil CoA mutaz aktivitesinde azalma; kobalamin analoglarının birikmesi, eşlik eden folik asit metabolizma bozukluğu veya folat eksikliği; sitokin ve büyüme faktör regülasyon bozukluğu patogenezde rol alan mekanizmalar olarak belirtilmektedir [16].

Tedavi

Bu kısımda nutrisyonel, maternal ya da sekonder emilim bozuklukları nedeniyle ortaya çıkan B12 ya da folik asit eksikliğinde görülen nörolojik bozuklukların tedavisine yer verilmiştir. Kalıtsal B12 ya da folik asit metabolizma bozukluklarına bağlı nörolojik bozuklukların tedavisi altta yatan her bir hastalığa göre spesifik olduğundan bu derlemenin konusu değildir.

Nörolojik bulguları olan B12 eksikliğinde tedavi

Nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisi ile ilgili tecrübe nörolojik temelli çalışmalardan daha çok hematolojik deneyimlere dayanır. Özellikle çocuklarda klinikler kendi deneyimlerine göre farklı şema ve dozlarda tedavi yollarını seçmektedir. Yapılan çalışmalarda ilk 6 hafta içinde önce duysal semptomların motor semptomlara göre daha hızlı gerilediği bildirilmiştir. Eğer 3 ay içerisinde B12 tedavisine cevap alınamıyorsa, B12 eksikliği tanısı başlangıçta net dahi olsa teşhisin yanlış olabileceğini kuvvetle düşündürmelidir. Nörolojik bulguların düzelme derecesi ve süresi tedavi öncesi bulguların ağırlığına bağlıdır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir [8]. Yaşın büyümesi rezidüel bozuklukların kalma riskini artırabilir. Tedavinin nörolojik bulgular üzerindeki etkisi 6 aylık izlem sonrasında daha belirgin olarak farkedilir. Burada önemli olan bir nokta nörolojik bozukluğu olan vitamin B12 eksikliği olan olgularda yüksek doz folik asitin uzun süre kullanılmasının durumu daha da ağırlaştırabileceği bilgisidir. Sadece anemiyi ya da makrositozu baskıladığı için değil aynı zamanda vitamin B12 eksik iken folik asit verilmesi nörolojik bulgularda progresyona yol açtığı için buna sebep olmaktadır [17].

Kobalamin eksikliği nedeniyle nörolojik bozuklukları olan yenidoğan ve infantlarda tedavi agresif olmalı ki nörolojik ve psikomotor bozuklukların progresyonu hemen durmalı ve geri dönmesi sağlanmalıdır. Başlangıçta parenteral kobalamin tedavisi yapılmalıdır. Önce 100-1000 mikrogram doz aralığında siyanokobalamin, hidroskobalamin veya metilkobalamin günlük, daha sonra haftalık dozlar halinde yapılır ise eksik yerine konmuş ve en iyi şekilde tedavi için şartlar sağlanmış

olur. Parenteral tedavide önemli bir diğer nokta ilk kobalamin dozları yüksek tutulduğunda ciddi metabolik bozuklukların olabilmesidir. Burada korkulan yan etkilerin başında hipokalemi gelir. Ciddi düzeyde belirgin eksiklik olan olgularda başlangıç dozu olarak 10 mikrogram siyanokobalamin (2 gün) verilmesi metabolik riskleri en aza indirebilir. Oral tedavinin etkin olduğunu belirten yayınlar varsa da nörolojik bozuklukları olan olgularda oral tedavinin etkinliğini beklemek pek doğru olmaz. Bilindiği gibi yaş ne kadar küçükse nörolojik sistem kendisini yeniden yapılandırabilir. Çok kıymetli olan bir zaman diliminde oral tedavi ile zaman kaybetmek geri dönülmez hasarlar kalmasına neden olabilir. Parenteral tedavinin birinci ayından sonra kobalamin enjeksiyonlarının arası açılabilir. Nörolojik olarak tamamen düzelme olduktan sonra kobalamin oral 5-10 mikrogram siyanokobalamin veya kobalaminin diğer formları ile devam edilebilir [18]. Ülkemizde infantlar için saf kobalamin içeren uygun oral ilaç formu bir tanedir. Diğer kobalamin içeren şurup şeklindeki ilaçlar genellikle multivitamin şeklindedir. Multivitamin şurup formlarının bir kısmında folik asit mevcuttur. Yukarıda da üzerinde durulduğu gibi folik asit B12 eksikliği bulgularını maskeleyebileceğinden, oral tedavi verilecekse saf kobalamin içeren ya da folik asit içermeyen multivitaminlerin tercih edilmesi önerilir.

Kobalamin eksikliğinde yerine koyma tedavisi sırasında önemli diğer bir klinik durum genellikle kendini sınırlayan ama aileyi ve klinisyeni korkutacak kadar ciddi düzeyde olabilen "infantil tremor sendromu" dur [18].

Nörolojik bulguları olan folat eksikliğinde tedavi

Vitamin B12 eksikliğinde olduğu gibi folat tedavisine yanıt yavaştır ve düzelme ayları bulabilir. Folik asit için mevcut olan kan beyin bariyeri bu süreyi etkiliyor olabilir. Tedavi en az 6 ay süre ile yapılmalıdır. Tedavinin ancak üçüncü ayında bir miktar düzelme beklenebilir. Yine tedavi öncesi semptomların ağırlığı tedavi sonrası ne kadar düzelme olacağı ile ilişkilidir. Sinir sistemi için en uygun folik asit formu net bilinmemektedir. Folik asit, folinik asit veya kan beyin bariyerini geçebilecek form olan metil folat mı sorusunun yanıtı belli değildir. Küçük dozlarda uzun süre verilmesi özellikle vitamin B12 eksikliğinde, yüksek dozların nörolojik sisteme verebileceği olası zararlar göz önünde bulundurularak tercih edilebilir [19].

Çocuklarda 100 mikrogram/kg dozunda oral folik asit diyete bağlı veya sekonder emilim bozukluklarında yeterli bir dozdur. Günlük 1 mg folik asit her durumda yeterlidir. Tabletlerin 5 mg olması nedeniyle genellikle daha fazla dozlar verilmektedir. Kobalamin eksikliğinde kobalamin yerine folik asit verilmesi nörolojik bulguları ağırlaştırabileceğinden B12 eksikliği netleştirilmeden folik asit verilmemesi önemlidir [18].

Tedavi ilişkili istemsiz hareketler

Tedavi başladıktan sonra olguların bir kısmında istemsiz hareketler olduğu bildirilmiştir. Bu duruma neyin yol açtığı, nasıl bir mekanizmanın bulunduğu henüz netleşmemiştir [20]. İstemsiz hareketler en sık tremor şeklinde olsa da, myoklonus veya kore benzeri hareketler olarak da karşımıza çıkabilir. Unutulmaması gereken bir tedavi komplikasyonu olan bu istemsiz hareketler, tedavi başladıktan birkaç gün sonra başlar. Genellikle kendi kendine sonlanır. 2-6 hafta arasında devam edebilir. İstemsiz hareketler bazen dirençli ve hayat kalitesini bozacak şekilde olabilir. İstemsiz hareketler hastanın günlük aktivitelerini yerine getirmesine imkân vermiyor ise tedavi edilmelidir. Benzodiazepinlerden klonazepam, diazepam istemsiz hareketlerin tedavisinde ilk tedavi seçenekleridir. Tedavinin yetersiz kaldığı birçok olguda pirasetam etkin bir şekilde bu istemsiz hareketleri durdurabilmiştir [20,21].

Sonuç olarak kobalamin ve folatın keşfinden beri 60 yıl geçmesine rağmen biyokimyasal, fizyolojik ve nörolojik etkilerinin tanımlanma süreci hala devam etmektedir.

Çıkar ilişkisi: "Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder".

Kaynaklar

1. Russell JSR, Batten FE, Collier J. Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain* 1900;23:39-110.
2. Kinnier Wilson SA. *Neurology*. London: Arnold, 1941:1339-1358.
3. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, Bots ML, Kok FJ, Verhoef P. Folate and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation correlate with cognitive performance. *Neurobiol Aging* 2006;27:334-343.
4. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:567-571.
5. Shorvon SD, Carney MWP, Chanarin I, Reynolds EH. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J* 1980;281:1036-1038.

6. Reynolds EH. Interrelationships between the neurology of folate and vitamin B12, deficiency. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. New York: Raven Press, 1979;501-515.
7. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anaemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-1728.
8. Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-160.
9. Rannelli I, Watterson R, Pandya R, Leung AA. Vitamin B12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:277.
10. Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70:229-245.
11. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
12. Pincus J. Folic acid deficiency: a cause of subacute combined degeneration. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. New York: Raven Press, 1979:427-433.
13. Botez MI, Peyronnard JM, Charron L. Polyneuropathies responsive to folic acid therapy. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. New York, Raven Press, 1979:401-412.
14. Shorvon SD, Reynolds EH. Folate deficiency and peripheral neuropathy. In: Botez MI, Reynolds EH, eds. Folic acid in neurology, psychiatry and internal medicine. New York, Raven Press, 1979:413-421.
15. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998;157 (Suppl 2):577-583.
16. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113-130.
17. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects *Baillieres Clin Haematol* 1996;8:657-678.
18. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;467-520.
19. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
20. Evim MS, Erdöl Ş, Özdemir Ö, et al. Long-term outcome in children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Turk J Hematol* 2011;28:286-293.
21. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, Dulac D, Chéron G. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:538-541.