

Çocuklarda Vitamin B12 Eksikliği ve Epilepsi

Vitamin B12 Deficiency and Epilepsy in Children

Faruk İNCECİK, Mihriban Özlem HERGÜNER, Şakir ALTUNBAŞAK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Adana

Başvuru tarihi / Submitted: 24.12.2008 **Kabul tarihi / Accepted:** 13.02.2009

Amaç: Nöbet ile başvuran ve vit B12 eksikliği saptadığımız 7 olguyu dikkat çekici olması nedeniyle sunduk.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemize nöbet ile başvuran ve etyolojide vit B12 eksikliği saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların klinik, fizik ve nörolojik muayene bulguları değerlendirildi. Hemogram, periferik yaymaları, vit B12 ve folik asid düzeyleri, annelerin vit B12 ve folik asid düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalara serebral manyetik rezonans görüntüleme ve interiktal EEG yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 7 hastanın 5'i erkek (%66.7) ve 2'si kız (%33.3) idi. Olguların nöbet tipleri 4'ünde JTK, 1'inde JT ve 2'sinde parsiyel özellikli nöbet şeklindeydi. Hastaların EEG incelemesinde, 3 hastanın 2'sinde jeneralize, diğerinde de fokal epileptik aktivite mevcuttu. Bir hastamız status epileptikus ile başvurmuştu. Laboratuvar incelemede, olguların ve annelerin vit B12 düzeyi ortalaması sırasıyla 59.14±22.04 (30-96) ve 140.43±23.89 (119-170) pg/mL idi.

Sonuç: Sonuç olarak vit B12 eksikliği megaloblastik aneminin yanı sıra, ciddi nörolojik bulgular ve nöbetler de yapabilir. Çocukluk çağındaki nöbet ve epilepsi vakalarında vit B12 eksikliği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Vitamin B12 eksikliği; epilepsi; çocuklar.

Objective: The abstract presents 7 striking cases who presented with the complaint of seizures showing concomitance of B12 vitamin deficiency.

Material and Methods: Participant patients were those who presented at our hospital with seizures caused by B12 vitamin deficiency. Evaluation was based on clinical, physical and neurological signs of the patients. Complete hemogram, peripheral blood view, vitamin B12 level and folic acid level measurements were performed. Cerebral magnetic resonance scans and interictal EEG were performed on all patients.

Results: The participant patients were 5 males (66.7%) and 2 females (33.3%) consecutively. The types of seizures were generalized tonic clonic in 4, generalized tonic in one and partial in 2 of the cases. 2 of 3 patient had generalized epileptic activity and the other had focal activity on EEG examination. One of the participants presented with status epilepticus. The median vitamin B12 levels of the cases and their mothers were 59.14±22.04 (30-96) and 140.43±23.89 (119-170) pg/mL consecutively at laboratory findings.

Conclusions: Vitamin B12 deficiency may present with either megaloblastic anemia or severe neurological signs and seizures. In childhood seizures and epilepsy, vitamin B12 deficiency must be considered.

Key words: Vitamin B12 deficiency; epilepsy; children.

GİRİŞ

Besinlerde kobalamin şeklinde bulunan vit B12 daha çok hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenememektedir. DNA sentezinde koenzim olarak rol oynayan vit B12 eksikliği özellikle hematolojik ve nörolojik sistemleri

etkiler. Çocukluk çağında eksikliğe en sık nutrisyonel yetersizlik neden olmakla birlikte intrinsek faktör (IF) eksikliği, B12-IF kompleksinde bozulma, mide veya distal ileuma yapılan cerrahi girişimler, distal ileum reseptör bozuklukları, transkobalamin II (TCII) anomalileri

İletişim adresi (Correspondence): Dr. Faruk İncecik, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Üniversite, Adana, Türkiye.
Tel: 0322 338 60 60 Faks (Fax): 0322 338 69 36 e-posta (e-mail): fincecik@yahoo.com

© Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. AVES Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© Medical Journal of Trakya University. Published by AVES Publishing. All rights reserved.

de vit B12 eksikliğine yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. Süt çocukluğu döneminde vit B12 eksikliğinin en sık nedeni annelerinde vit B12 eksikliği olan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde görülen nutrisyonel vit B12 eksikliğidir.^[1]

Solukluk, iştahsızlık, anemi, lökopeni, trombositopeni gibi megaloblastik anemiye ait hematolojik özelliklerin yanı sıra beyin, spinal kord ve periferik sinirlerin etkilenmesi sonucu oluşan apati, ataksi, parestezi, hipotoni, hiporefleksi, tremor, nöbet, mikrosefali, gelişme geriliği ve koma gibi nörolojik bulgular da bulunabilir.^[1]

Vit B12 eksikliğine bağlı olarak elektroensefalografi (EEG) anormallikleri ve epilepsi gelişimi olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.^[2] Biz de kliniğimize nöbet geçirme nedeniyle başvuran ve vit B12 eksikliği saptadığımız 7 olguyu dikkat çekici olmasından dolayı sunmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemize 2004-2006 yıllarında nöbet ile başvuran ve etyolojide vit B12 eksikliği saptanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaşları 8-12 ay arasındaydı. Hastaların hepsi anne sütü ile beslenmekte idi ve ek gıda alımı yoktu. Hastaların klinik, fizik ve nörolojik muayene bulguları değerlendirildi. Tam kan sayımı, periferik yaymaları, vitamin B12 ve folik asid düzeyleri, demir ve demir bağlama kapasiteleri, serum ve idrar metabolik taramaları ve annelerin vit B12 ve folik asid düzeyleri ölçüldü. Hastalarda vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı klinik tablo, MCV değerinde artış (makrositoz), nötrofillerde hipersegmentasyon ve vitamin B12 düzeylerinin düşük olmasıyla konuldu. Tüm hastalara serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve interiktal EEG çekildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 7 hastanın 5'i erkek (%71.4) ve 2'si kız (%28.6) idi. Hastaların ortalama yaşı 10.29±1.70 (8-12) ay arasında değişmekteydi. Hastaların 5'i sadece anne sütü ile beslenirken, 2'si ise hem anne sütü hem de inek sütü ile beslenmekteydi. Tüm hastaların ailelerinin düşük sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyleri vardı. Ayrıca annelerin tamamı hayvansal gıdaları yeterli alamamaktaydı. Hastaların 5'inde (%71.4) ağırlık ve boy ölçümleri yaşlarına göre 3 persentilin altındaydı. Hastaların tümünde iştahsızlık ve solukluk, 5 (%71.4) hastada hipotoni, 3 (%42.8) hastada tremor ve 6 (%85.7) hastada nörogelişimsel gerilik saptandı. Laboratuvar incelemede serum vit B12 düzeyi ortalama 59.14±22.04 (30-96) pg/mL idi. Annelerin vit B12 düzeyi ortalama 140.43±23.89 (119-170) ve tüm annelerin vit B12 düzeyi normalin altındaydı (normal düzey: 180-914 pg/mL). Hastalar anemi, lökopeni ve trombositopeni yönünden incelendi. Tüm hastalarda anemi mevcuttu ve 3 (%50) hastada da pansitopeni saptandı. Hastaların ortalama MCV değeri 91.43±3.15 (86-96) fL idi. Beşinde serebral MRG'de kortikal atrofi saptandı. Olguların nöbet tipleri

4'ünde JTK, 1'inde JT ve 2'sinde parsiyel özellikli nöbet şeklindeydi. Hastaların EEG incelemesi yapıldı, 3 hastanın 2'sinde EEG'de jeneralize, diğerinde de fokal epileptik aktivite mevcuttu. Vitamin B12 tedavisi başladıktan sonra, hastalarımızın takiplerinde hiç birisinde nöbet gözlenmedi. Tedavi öncesinde saptanan EEG anormalliklerinde de düzelme saptandı.

TARTIŞMA

Nütrisyonel vit B12 eksikliği bebeklik döneminde nadir görülür, genellikle sadece anne sütüyle beslenen ve düşük veya sınırdaki kobalamin düzeyleri olan annelerin çocuklarında görülmektedir.

Gebeliğinde beslenmesi iyi olan annelerin bebeklerinde doğumda ortalama 25-50 µg vit B12 bulunur ve bu depolar birinci yılın sonuna kadar yeterlidir.^[3] Hayvansal besinlerden yetersiz beslenen ve vitamin desteği almayan anneden doğan, sadece anne sütü ile beslenip ek gıda verilemeyen olgularda, gelişim erken dönemde normaldir. Genellikle 4-8 ay civarında hematolojik, gastrointestinal ve nörolojik belirtiler ortaya çıkar.^[1] Dünyada sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde yapılan çalışmalarda B 12 eksikliği %22-65 arasında bulunurken, ülkemizde Şanhurfa'da çocuklarda bu oran %41.2, Açkurt ve arkadaşlarının çalışmasında İstanbul-İzmit'de ki gebelerde %48.8 olarak bulunmuştur.^[4-6]

Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik bulguların gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak vit B12 homosistein remetilasyonunda ve metil malonil CoA degradasyonunda kofaktör olarak rol oynar. Vitamin B12 eksikliğinde metionin sentezinin kesintiye uğramasının ve guanidoasetat birikiminin nörotoksitoye yol açtığı düşünülmektedir. Vit B12 eksikliği sonrasında homosistein ve metilmalonik asid düzeylerinde artış görülür. Bunlar da demiyelizasyon, axonal dejenerasyon ve nöronal ölüm gelişiminde rol oynamaktadırlar.^[2]

Vit B12 eksikliğinde epilepsi gelişimi nadiren görülmektedir. Glutamat ve diğer eksitator aminoasitler (sülfür taşıyan aminoasitler gibi) epilepsinin başlaması ve yayılmasında rol oynamaktadır.^[7] Yapılan rat çalışmalarında sülfür taşıyan aminoasitlerden olan homosistein ve onun metabolik ürünü homosisteik asidin konvülsiyonu indüklediği gösterilmiştir.^[8] Vit B12 eksikliğinde EEG anormallikleri ve epilepsi birlikteliğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^[2,7,9] Korenke ve arkadaşları^[10], JTK vasıflı nöbeti olan 4 aylık bir hastayı rapor etmişlerdir. Çekilen EEG'de jeneralize epileptik aktivite tespit etmişlerdir. Biancheri ve arkadaşları^[7] ise vit B12 eksikliği saptadıkları 9 hastada epilepsi varlığını bildirmişlerdir. Dokuz hastanın 3'ünde basit parsiyel, 4'ünde kompleks parsiyel ve 2'sinde ise JTK vasıflı nöbet olduğunu saptamışlardır. Üç hastanın status epileptikus ile başvurduğu bildirilmiştir. Ayrıca Biancheri ve arkadaşları^[7] epilepsi saptadıkları 9 hastanın EEG incelemelerinde 7'sinde fokal odak, 2'sinde ise multifokal odak saptadıklarını bildirmişlerdir. Eren ve arkadaşları da^[9], 11 ve 18 aylık

olan 2 hastayı bildirmişlerdir. Hastaların 1'inde fokal diğerinde ise JTK vasfında nöbet görülürken, EEG'de ise her ikisinde de fokal epileptik aktivite saptamışlardır. Biz de epilepsisi olan 7 hastamızın 4'ünde JTK, 1'inde JT ve 2'sinde parsiyel özellikli nöbet mevcuttu. Bir hastamızda başvuru sırasında status epileptikus mevcuttu. Hastaların EEG incelemesinde 2'sinde jeneralize diğerinde ise fokal epileptik odak belirledik. Korenke ve arkadaşları^[10] ile Lundgren ve arkadaşları^[11] vitamin B12 tedavisi sonrası hastalarının nöbetlerinin ve EEG'lerindeki anormalliklerin düzeldiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Johnson ve Roloff'da^[12], hastalarında tedavi öncesi saptadıkları nöbet ve EEG'deki multifokal epileptik aktivitelerin, vitamin B12 tedavisi sonrasında düzeldiğini rapor etmişlerdir. Biz de hastalarımızda vitamin B12 tedavisi sonrası nöbetlerde ve EEG'de saptadığımız epileptik aktivitelerde düzelme saptadık. Biancheri ve arkadaşlarının^[7] epilepsi saptadıkları hastalardaki nöbet başlangıç yaşı 2 ay ile 6 yaş arasında değişmekteydi. Bizim hastalardaki nöbet başlangıç yaşları 8-12 ay arasında değişmekteydi.

Literatürde vit B12 eksikliğinde nöroradyolojik incelemelerde kortikal atrofi, korpus kallozumda incelmeye ve miyelinizasyonda gecikme en çok saptanan bulgular olarak bildirilmiştir.^[7,13] Biz de 5 hastamızda nörogörüntüleme kortikal atrofi saptadık.

Sonuç olarak hayvansal kaynaklı besinleri yeterince tüketmeyen annelerin özellikle sadece anne sütü ile beslenen bebeklerinde, vit B12 eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin yanı sıra, ciddi nörolojik bulgular ve nöbetler de gelişebilir. Çocukluk çağındaki nöbet ve epilepsi vakalarında hematolojik tablonun da iyi değerlendirilmesi, düzeltilmesi nispeten kolay bir etyolojik faktör olan vit B12 eksikliğinin gözden kaçmasını önleyebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Özcan A, Sarper N, Samlı G. Süt Çocukluğunda Nutrisyonel B12 Vitamini Eksikliği: Üç Olgu Sunumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004;13:153-9.

2. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurological consequences of nutritional VB12 deficiency in infants. J Pediatr 1992;121:710-4.
3. Giugliani ER, Jorge SM, Goncalves AL. Serum vitamin B12 levels in parturients, in the intervillous space of the placenta and in full-term newborns and their interrelationships with folate levels. Am J Clin Nutr 1985;41:330-5.
4. Chandra J, Jain V, Narayan S, Sharma S, Singh V, Kapoor AK, et al. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. Indian Pediatr 2002;39:453-7.
5. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:308-15.
6. Ackurt F, Wetherilt H, Loker M, Hacibekiroglu M. Biochemical assessment of nutritional status in preand postnatal Turkish women and outcome of pregnancy. Eur J Clin Nutr 1995;49:613-22.
7. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC, Caruso U, Minniti G, et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. Epilepsia 2002;43:616-22.
8. Mares P, Folbergrova J, Langmeier M, Haugvicova R, Kubova H. Convulsant action of D, L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. Epilepsia 1997; 38:767-76.
9. Eren E, Akyol P, T,redi A, Olgar Ş, Ayata A, TunÁ B. Vitamin B12 eksikliği epilepsi ili, kisi: iki vaka sunumu. SDİ Tıp Fak Derg 2005;12:49-52.
10. Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. Eur J Pediatr 2004;163:196-201.
11. Lundgren J, Blennow G. Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions: a case report. Acta Paediatr 1999;88:1158ñ60.
12. Johnson PR, Roloff JS. Vitamin B12 deficiency in an infant strictly breast-fed by a mother with latent pernicious anemia, J Pediatr 1982;100:917-9.
13. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, Caruso U, Veneselli E, Perrone MV, et al. Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases. Neuropediatrics 2001;3:14-22.