

Vitamin B12 Eksikliğine Bağlı Gelişen Miyelopati

Vitamin B12 Deficiency-Related Myelopathy: Case Report

Uz.Dr. Ebru AYTEKİN,^a
Doç.Dr. Nil SAYINER ÇAĞLAR,^a
Uz.Dr. Levent ÖZGÖNENEL,^a
Uz.Dr. Şule TÜTÜN,^a
Dr. Ayşegül KÜRKÇÜOĞLU^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 16.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2011

Bu olgu sunumu 23. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi (11-15 Mayıs 2011, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Ebru AYTEKİN
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ebruaytekin@hotmail.com

ÖZET Malabsorpsiyon ve malnütrisyona bağlı gelişen vitamin B12 eksikliği pernisiyöz anemi ve periferik nöropati, bilateral serebral disfonksiyon, optik nöropati, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri ve omurluğun subakut kombine dejenerasyonu (SKD) gibi ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açar. SKD, vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak hızlı ilerleyen miyelopati olarak bilinir. Hastalarda ilerleyici duyu anomalileri, asendan parestezi, güçsüzlük, ataksi, sfinkter kontrol kaybı ve yürüyüş bozukluğunu kapsayan derin nörolojik kayıplar görülür. Vitamin B12 ile tedavi birçok hastada düzelme sağlarsa da tam düzelme, hastaların az bir kısmında görülür. Bu yazıda, vitamin B12 eksikliğine bağlı ataksik yürüyüş ve alt ekstremitelerde bozulmuş proprioepsiyon yakınmaları olan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B 12; subakut kombine dejenerasyon; yürüme ataksisi; egzersiz tedavisi; somatosensöryal hastalıklar; erken tanı

ABSTRACT Vitamin B12 deficiency due to malabsorption and malnutrition leads to severe neurologic complications like pernicious anemia, peripheral neuropathy, bilateral cerebral dysfunction, optic neuropathy, memory loss, personality changes and subacute combined degeneration of the spinal chord (SCD). SCD is a rapidly progressive myelopathy related to vitamin B12 deficiency. Severe neurologic deficits including progressive sensory abnormalities, ascending paresthesia, weakness, ataxia, loss of sphincter control and gait disorder are seen in the patients. Treatment with vitamin B12 provides improvement in many patients, however complete cure is seen in only a small number of patients. In this paper, we presented a case with vitamin B12 deficiency-related ataxic gait and impaired proprioception in the lower extremity.

Key Words: Vitamin B 12; subacute combined degeneration; gait ataxia; exercise therapy; somatosensory disorders; early diagnosis

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(1):290-3

Subakut kombine dejenerasyon (SKD), vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak medulla spinalisin servikal ve üst torakal bölgelerinin arka ve lateral kordonlarının tutulmasının yol açtığı bir miyelopatidir. SKD mevcut olan hastalarda ilerleyici duyu anomalileri, artan parestezi, yorgunluk, ataksi ve yürüyüşün bozulmasıyla seyreden hızlı ilerleyen bir klinik tablo gözlenir.¹ Histopatolojik olarak, öncelikle miyelin kılıflarında şişme, miyelin içi vakuol oluşumu ve miyelin lamellerinde ayrılmalar ortaya çıkar. Patolojik süreç devam ederse miyelin dejenerasyonunu, gliozis ve akson hasarı izler.^{1,2} Bu vitaminin yetersizliğine, genellikle gastrik parietal

hücreler tarafından salgılanan intrinsek faktörün eksikliği ya da daha nadir olarak malabsorpsiyon oluşturan gastrointestinal hastalıklar ve nitroz oksit zehirlenmesi gibi durumlar neden olur.^{3,4} Elektromiyografi (EMG) incelemesinde duysal iletimde yavaşlama veya duysal amplitütlerde düşüklük görülebilir. En önemli radyolojik bulgu ise spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramasında omurluğun posterior kolonlarındaki sinyal değişikliğidir. Ancak bu bulguların sıklığı tam olarak bilinmemektedir ve bulunmaması da tanıyı dışlamaz.^{5,6} Vitamin B12 ile tedavi düzelme sağlarsa da tam iyileşme hastaların küçük bir bölümünde görülür.¹

OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında taksi şoförü bir erkek hasta, hastanemizin fizik tedavi polikliniğine son 1 ay içinde başlayan güçsüzlük ve yürümede zorluk şikâyeti ile başvurdu. Hikâyesinde hastanın son 6 aydır süregelen iştahsızlık, halsizlik ve bacaklarda uyuşma şikâyeti mevcuttu. Özgeçmişinde özellik olmayan hasta, alkol ya da sigara kullanmamaktaydı. Yapılan nörolojik muayenesinde, bilateral alt ve üst ekstremitelerde kas kuvveti 5/5 değerinde idi. Yüzeysel duyu kusuru olmayan hastanın her iki alt ekstremitesinde patella refleksi hiperaktifti. Patolojik refleksi yoktu. Romberg testi pozitif, Lhermitte belirtisi negatifti ve bilateral alt ekstremitelerde eklem pozisyon duyusunda kayıp vardı. Yürüme analizinde ataksik yürüme paterni mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde rutin biyokimya normal, tam kan sayımında makrositer anemi [Hb 5,7 g/dL, Htc %17,1, "mean corpuscular volume" (MCV)133,2 fL] saptandı. Serum kreatin kinaz, 25 (OH) D vitamini, folat düzeyi normal sınırlarda, vitamin B12 düzeyi düşüktü (86 pg/mL, referans aralık 214-914 pg/mL). Tiroit fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Kanda TORCH (toksoplazma, sitomegalovirüs, kızamıkçık, herpes simplex virüsü) testi, HIV ve sifiliz testleri negatifti. Sinir ileti çalışmaları normaldi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramasında Arnold Chiary Tip 1 malformasyonu vardı. Servikal, torakal, lomber MRG'de özellik yoktu. Hasta MRG sonucu ile beyin cerrahisi uzmanlarına danışıldı. Hastaya Ar-

nold Chiary malformasyonuna yönelik operasyon önerilmedi, 6 ayda bir MRG ile izlenmesi önerildi. Endoskopik biyopsi sonucu, inaktif kronik gastrit ile uyumlu idi. Muayene ve laboratuvar incelemeleri sonucunda vitamin B12 eksikliğine bağlı SKD teşhisi ile hastaya intramüsküler (İM) vitamin B12 tedavisi başlandı ve hasta rehabilitasyon programına alındı. İlk hafta boyunca her gün İM 1000 µgr vitamin B12, bunu izleyen bir ay boyunca haftada bir ve 6 ay boyunca da ayda bir olacak şekilde verildi. Hastaya bu protokolle beraber yürüme eğitimi, denge ve propriyosepsiyon egzersizlerini içeren rehabilitasyon programı uygulandı ve 6. ayın sonunda semptomlarda kısmi düzelme gözlemlendi. Tedavi sonrası 6. ayda Hb 14,4 g/dL, Htc %41,8, MCV 89,5 fl; Vitamin B12 düzeyi 663 pg/mL düzeyine yükseldi.

TARTIŞMA

Vitamin B12 başta et ve balık olmak üzere, hayvansal ürünlerin çoğunda bol miktarda bulunur. Her ne kadar sebzeler bu vitamin açısından fakir de kesin vejeteryanlarda bile nadiren eksiklik belirtileri ortaya çıkar. Çünkü günlük olarak sadece 1 mikrograma ihtiyaç duyulmakta ve baklagillerde yeterli miktarda vitamin B12 bulunmaktadır. Vitamin B12'nin emilimi için gastrik pariyetal hücreler tarafından salgılanan ve bir bağlanma proteini olan entrensek faktör gereklidir. Pernisiyöz anemi, gastrektomi, terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu, kör lup sendromu ve bazı ilaçların uzun süre kullanımını (kolşisin, metformin, neomisin, omeprazol), intestinal emilimi bozarak vitamin eksikliğine neden olabilir.⁷ Bizim olgumuzda etiyoloji olarak inaktif kronik gastrit dışında bir bulgu yoktu ve vitamin B12 eksikliğinin buna bağlı olduğu düşünüldü.

Vücutta iki kimyasal reaksiyonun vitamin B12'ye bağlı olduğu bilinmektedir. Birincisinde metil malonik asit öncü olarak kullanılıp, metil malonil koenzim-A süksinil koline çevrilir. Bunun sinir sistemi üzerindeki önemi tam olarak bilinmemektedir. İkincisinde homosistein metiltetrahidrofolat yardımıyla metilasyona uğrayarak metiyonin ve tetrahidrofolata dönüşür. Bu reaksiyonu gerçekleştiren metiyonin sentetazın kofaktörü vitamin B12'dir. Oluşan metiyonin hızla sinir

sisteminde miyelin kılıfı fosfolipitlerinin metilasyon reaksiyonları için gerekli olan S-adenozil metiyonine dönüştürülür. Bu reaksiyonlardaki bir yanlışlık, frajil bir miyelinin oluşmasına yol açar ve demiyelinizasyon ortaya çıkar.^{7,8}

Vitamin B12 eksikliği megaloblastik anemi ve bazı nörolojik sendromlara yol açar. Hastalarda mental durum değişiklikleri (hafıza kaybı, dikkat azalması, entelektüel fonksiyonunun bozulması, davranış ve mizaç anormallikleri), optik nöropati, SKD görülür. SKD, birkaç hafta ile birkaç ay içinde gelişebilen bir miyelopatidir. Uyuşukluk, halsizlik, sıklıkla alt ekstremitelerden başlayıp proksimale ilerleyen simetrik parestezilerle seyredir. Miyelopatinin ilerlemesi ile yürümede bozulma, zayıf koordinasyon, duyu kusuru, mesane ve bağırsaklarda işlev bozukluğu ortaya çıkabilir. Dorsal kolon tutulumuna bağlı eklem pozisyon duyusu ve vibrasyon kaybı, ataksi, lateral kolon tutulumuna bağlı spastisite, hiperrefleksi ve pozitif babinski bulgusu görülür. Bu nörolojik bulgular anemiden daha önce gelişebilir.⁸ Fakat klinik prezantasyonun şiddeti vitamin B12 seviyesi ile uyumlu olmayabilir.⁹ Bizim olgumuzda da dorsal kolon tutulumuna bağlı eklem pozisyon duyusu kaybı ve ataksi, lateral kolon tutulumuna bağlı olarak da hiperrefleksi gözlemledik.

MRG'de SKD saptanan olgularda lateral ve posterior kolonda T2 sinyal anormallikleri izlenebilir fakat görüntülemenin normal olması, tanının dışlanmasını sağlamaz.^{5,6} Olgumuzda dorsal ve lateral kolon tutulumu bulguları olmasına rağmen, görüntülemelerde tip 1 Arnold Chiary malformasyonu dışında patolojik bulgu yoktu. Postenfeksiyöz miyelit, periferik nöropati, lenfoma ve diğer neoplaziler, paraneoplastik myelopati, servikal spondiloz, radyasyon miyeliti, multipl skleroz, sarkoidoz, arteriyel veya venöz iskemi, travmatik omurilik yaralanması, duranın ve spinal kordun vasküler malformasyonları, siringomiyeli, metabolik hastalıklar (vitamin E eksikliği) ve akut transvers miyelit, pos-

terior kolonda anormal sinyal oluşumuna yol açan diğer nedenlerdir.^{10,11}

Ayrırcı tanıda ataksik yürüyüş yapan nedenlerden siringomiyeli, multipl skleroz, primer ya da metastatik tümörler MRG'de bulgu olmaması nedeniyle dışlandı. Otozomal dominant geçişli ataksiler, hastanın geçmişinde aile öyküsünün olmaması ve Vitamin B12 eksikliğini laboratuvar testleri ile gösterilmesi nedeniyle ilk tanı olarak düşünülmeydi. Hastanın tedaviye iyi yanıt vermesi nedeniyle de ileri genetik araştırma yapılmadı. Ataksik yürüyüşe yol açan nedenlerden biri de olgumuzda MRG'de gözlenen Arnold Chiary malformasyonudur.¹² Olgumuzda ataksik yürüyüşe bu malformasyonla beraber Vitamin B12 eksikliğini birlikte yol açtığı düşünülebilir.

Vitamin B12 eksikliğinde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Tedavi sonrasında tam düzelme, hastaların ancak yarısında görülür. Prognozu etkileyebilecek potansiyel faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada duyu kaybı olmaması, Romberg testinin ve babinski refleksinin negatif olması, spinal atrofinin yokluğu, erkek cinsiyet, 50 yaşından küçük olmak, anemi olmaması ve Lhermit bulgusunun varlığı iyi prognostik göstergeler olarak bildirilmiştir.¹ Bizim hastamızın erkek olması, 50 yaşın altında olması, babinski refleksinin negatif olması ve duyu kaybının olmaması iyi prognostik göstergeler iken, derin anemi, pozitif Romberg ve negatif Lhermitte belirtisi kötü prognostik faktörlerdi. Ayrıca hastanın, şikâyetlerini ancak yürüme bozukluğu geliştikten sonra dikkate alıp geç başvurmasına bağlı olarak tanı ve tedavinin gecikmiş olması da prognozu kötüleştirilmiş olabilir. Vitamin eksikliklerine bağlı gelişen dejenerasyonlar, başlangıçta geri dönüşlü iken, tedavi edilmezse geri dönüşsüz hâle gelebilir.¹³ Bu nedenle, nonspesifik hafif düzeyde nörolojik şikâyetleri olan hastalarda vitamin B12 eksikliğini mutlaka ayrırcı tanıda dikkate alınıp erken tanı konması, tam remisyon elde edebilmek açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZM. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Intern Med* 2006;21(10):1063-8.
2. Karantanas AH, Markonis A, Bisbiyiannis G. Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: a new MRI finding. *Neuroradiology* 2000;42(2):115-7.
3. Berlitz P, Ringelstein A, Liebig T. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency. *Neurology* 2004;63(3):592.
4. Sesso RM, Lunes Y, Melo AC. Myeloneuropathy following nitrous oxide anaesthesia in a patient with macrocytic anaemia. *Neuroradiology* 1999;41(8):588-90.
5. Penas M, Blanco A, Villarejo A, Juntas R, Miranda P, Martínez A. [Subacute combined degeneration of the spinal cord: MR findings]. *Neurologia* 2002;17(8):447-8.
6. Wolansky LJ, Goldstein G, Gozo A, Lee HJ, Sills I, Chatkupt S. Subacute combined degeneration of the spinal cord: MRI detection of preferential involvement of the posterior columns in a child. *Pediatr Radiol* 1995; 25(2):140-1.
7. So YT, Simon RP. [Deficiency diseases of the nervous system]. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. *Translator eds: Tan E, Özdamar SE. Neurology in Clinical Practice (Türkçe)*. 5th ed. İstanbul: Veri Medical Publishing; 2008. p.1643-56.
8. Naidich MJ, Ho SU. Case 87: Subacute combined degeneration. *Radiology* 2005;237(1): 101-5.
9. Erden S, Sakar S, Koç Z. [The properties of vitamin B12 deficiency in the patients of our outpatient clinic]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(6):1845-51.
10. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singapore Med J* 2008;49(11): e330-2.
11. Maamar M, Mezalek ZT, Harmouche H, Adnaoui M, Aouni M, Maaoui A. Contribution of spinal MRI for unsuspected cobalamin deficiency in isolated sub-acute combined degeneration. *Eur J Intern Med* 2008;19(2): 143-5.
12. Gündüz A, Apaydın H. [Progressive ataxias: clinical features and differential diagnosis]. *Parkinson Hast Hareket Boz Der* 2007;10(1-2):72-85.
13. Şen S, Durat G, Atasoy I. [Mental and neurological disorders related to vitamin B12 and folic acid deficiencies]. *Journal of Turkish Clinical Biochemistry* 2009;7(1):31-6.