

Vitamin B12 Eksikliğine Bağlı Miyelopati

İpek Midi, Hussein Dib, Sevinç Aktan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Bilimsel zemin: B12 vitamin eksikliği hematolojik, gastrointestinal, psikiyatrik ve nörolojik pek çok bozukluğa yol açar. B12 vitamin eksikliğinde nörolojik belirtiler olarak, miyelopati, nöropati, nöropsikiyatrik anormallikler, demans ve optik atrofi bulguları görülür.

Amaç: Transvers miyelit ve nöropsikiyatrik bulgular ile gelen hastada bu durumun B12 vitamin eksikliğine bağlı olduğunu ve replasman tedavisinden sonra kliniğinin düzeldiğini göstermek.

Gereç ve Yöntemler: Hastaya rutin nörolojik muayene ile beraber biyokimya analizi, serolojik testleri, vaskülit markerları, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyi, beyin omurilik sıvısı analizi, elektrodiagnostik tetkikler, kranial ve spinal kord magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapıldı.

Sonuçlar: Hastanın vitamin B12 replasmanından sonra bulguları altı ay içinde düzeldi.

İzlenimler: Vitamin B12 eksikliğine bağlı miyelopati olgularında erken tanı ve tedavinin klinik seyir üzerine komplikasyonları önlemede önemi ortaya konmuştur.

ABSTRACT

Myelopathy Caused by Vitamin B12 Deficiency

Background: Vitamin B12 deficiency causes a wide range of haematological, gastrointestinal, psychiatric and neurological disorders. The neurological syndroms associated with vitamin B12 deficiency include myelopathy, neuropathy, neuropsychiatric abnormalities, dementia and optic atrophy.

Objectives: We describe a patient who presented with myelopathy and neuropsychiatric abnormalities related to vitamin B12 deficiency. After the replacement of vitamin B12 the patient's symptoms were improved.

Material and Methods: Along with routine neurologic examination, biochemical screen, serological tests, vasculitis markers, thyroid function tests, vitamin B12 level, spinal fluid analysis, electrodiagnostic tests, cranial, cervical and thorocolumbar magnetic resonance imaging was conducted.

Results: After the replacement of vitamin B12 the patient's symptoms were improved. in six months.

Conclusion: Early recognition and treatment is so important for the prevention of irreversible complications.

Anahtar Kelimeler: vitamin B12, miyelopati, spinal görüntüleme

Keywords: vitamin B12, myelopathy, spinal imaging

Yazışma Adresi: İpek Midi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Tophaneliöğlü Cad. Altunizade-İstanbul Tel: 0216 327 10 10/266 – 0532 740 91 45
ipekmidi@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 27.09.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 19.10.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2004

* 40.Ulusal Nöroloji Kongresi'nde Poster Bildirisi olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

B12 vitamin eksikliği ya gastrointestinal sistemden emilimde bozukluk ya da besinlerle yeteri kadar alınamama veya metilmalonil Coenzim-A mutaz'ın genetik olarak eksikliğinde ortaya çıkan; hematolojik, gastrolojik, nörolojik komplikasyonlara yol açabilen bir tablodur^(1,2). B12 vitamin eksikliğinde pernisiyöz anemi, nöropati, myelopati, demans, nöropsikiyatrik bozukluk ve optik nöropati görülebilir^(1,3,4,5). Spinal kord tutulumu nörolojik komplikasyonların %10'unu oluşturmakta, en sık olarak da servikal ve torakal posterior kolon etkilenimi görülmektedir^(3,6).

Bu çalışmada 45 yaşında nöropsikiyatrik bozukluk ve transvers myelit tablosu ile başvuran kadın hastada diğer myelopati nedenleri ekarte edildikten sonra tablonun B12 vitamin eksikliğine bağlı olduğu belirlenmiş ve tedavi ile tüm bulguların düzeldiği görülmüştür.

OLGU

Son üç gündür bacaklarda güçsüzlük, yürümede zorluk, dengesizlik, düşme şikayetleri ile acil servisimize başvuran 45 yaşındaki kadın hastanın, fizik incelemesinde patolojik bir bulgu tesbit edilmemiş, nörolojik muayenesinde bilinç açık, kısmen koopere, oryantasyonu değerlendirilememiş, hastanda yoğun ajitasyon izlenmiştir. Kranial sinir muayenesi koopere olduğu kadar doğal, her dört ekstremitede kas gücü 4/5, derin tendon refleksleri; üst ekstremitede normoaktif, alt ekstremitede alınamamış, duyu bakısında T4-T6 arasında hipoestezi bulunmuştur. Vibrasyon ve eklem pozisyonuna hasta koopere olamamış, serebellar testlerde her iki yöne doğru ataksik, tandem gaitinin beceriksiz olduğu tesbit edilmiştir. Hastanın klinik izlemi sırasında idrar retansiyonu ve gaita inkontinansı gelişmiş, hasta kataterize edilmek zorunda kalınmıştır.

Yatışının 5. gününde nörolojik muayenede ilerlemesi gözlenmiş, bilateral alt ekstremitede kas gücü 2/5 olmuş, duyu muayenesinde T4 altında hipoestezi tesbit edilmiş, karın cildi refleksi alınmamış, plantar yanıt bilateral ilgisiz, vibrasyon ve eklem pozisyonu alt ekstremitede bilateral kayıp, üstte azalmış olarak bulunmuştur. Hasta desteksiz olarak yürütülememiştir. Yaklaşık iki gün içinde kas gücü 0-1/5'e kadar gerilemiş, hasta yatağa bağımlı hale gelmiştir. Hastanın yapılan mental durum testi (MMSI) : 17/30 olarak bulunmuştur.

Özgeçmişinde, 5 yıl önce ayaklarda uyuşma, karıncalanma,

son 3 yıldır da ellerinde uyuşma şikayeti olan hastanın, 7 yıl önce annesini kaybetmesinden dolayı depresyon tablosuna girerek yoğun antidepresan kullanımı öyküsü mevcuttur. 3 ay önce de babasının vefatından sonra tekrar davranışlarında değişme, hallüsinasyon ve ajitasyon tablosu zaman zaman kliniğine eklenmiş olup, hastanemize başvurmadan kısa bir süre önce de işitsel ve görsel hallüsinasyonlarının olduğu yakınları tarafından ifade edilmektedir. 3 ay önce gittikleri psikiyatri doktoru tarafından verilen nöroleptik ilaçlar sonrasında ekstrapiramidal sistem bulguları ortaya çıkmış, Akineton ve daha sonra tedaviye eklenen diazepamla bulguları düzelmiş.

Hastada yaklaşık 10 yıldır gastrit öyküsü mevcuttur. Soygeçmişte; ailede benzer şikayetler yoktur. Hastada myelopati tablosu düşünülmüş ve ayırıcı tanıya yönelik gerekli tetkikler yapılmıştır.

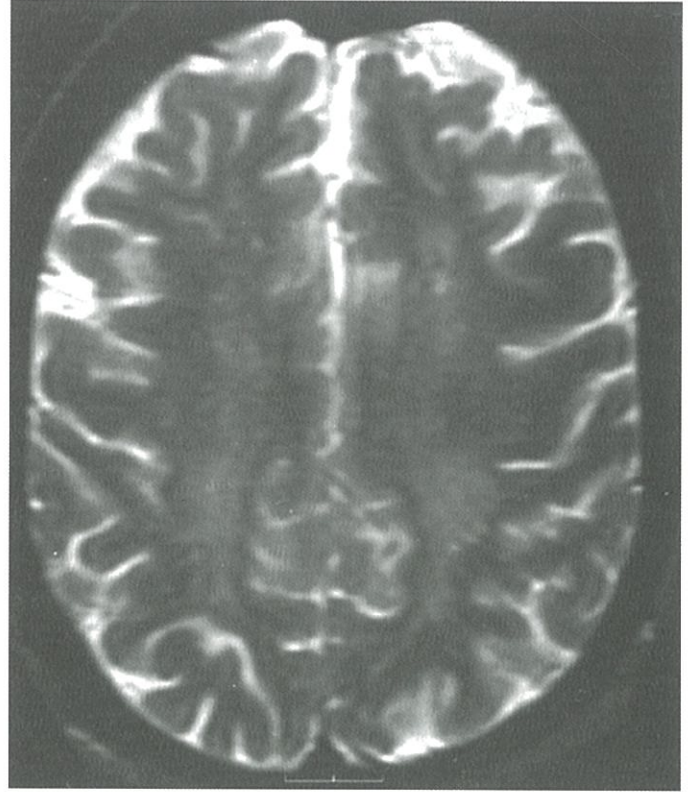
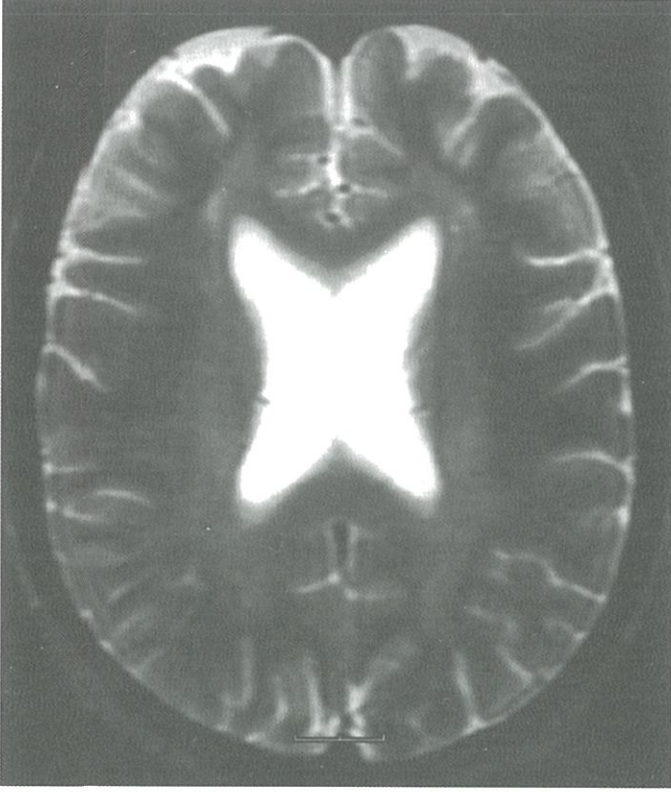
Yapılan laboratuvar incelemelerinde; Açlık kan şekeri: 80 mg/dl, AST: 15 U/L, ALT: 25 U/L, Hg: 11 g/dl, MCV: 93 pg/MI (82-97 pg/MI), Lökosit: 5300 M/UL, Trombosit: 260.000 K/UL, Sedimantasyon: 40 mm/h olarak bulunmuştur.

ANA, Anti DNA testleri gönderilmiş normal olarak bulunmuştur. Enfeksiyöz nedenler yönünden lomber ponksiyonu (LP)'si yapılmış BOS proteini: 32 mg/dl, BOS glukozu: 49 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri: 82mg/dl bulunmuş, direkt bakıda hücre görülmemiş, kültürlerde üreme olmamıştır. Sifiliz, hepatit ve HIV markerları negatif olarak gelmiştir.

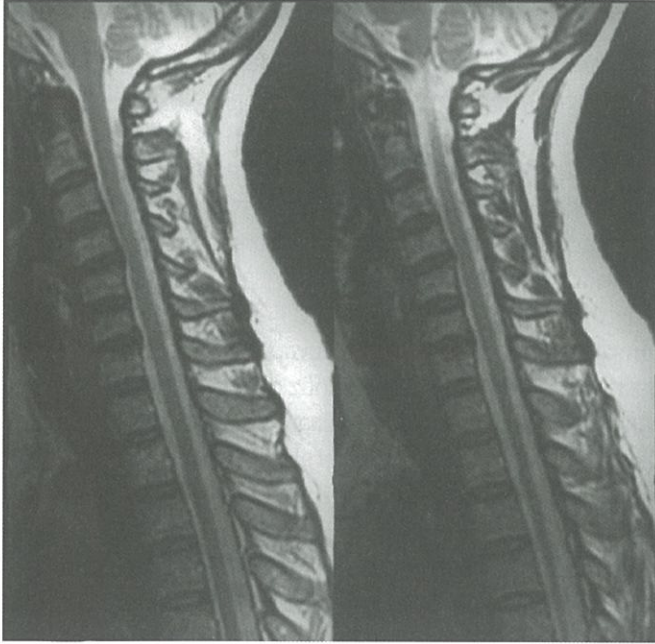
Multiple skleroz, basıya yol açacak kitlesel nedenler, anterior spinal arter iskemisini ekarte etmek amacı ile torakolomber MRI görüntülemeleri çekilmiş ve bir patoloji tesbit edilmemiştir.

EMG'si alt ekstremitede aksonal duysal-motor polinöropati ile uyumlu bulunmuştur. Multiple skleroz hastalığı açısından yapılan lomber ponksiyondan gönderilen oligoklonal band test sonucu normal BOS incelemesi olarak gelmiş, Ig G indeksi 0.4 oranında rapor edilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri normal iken, 2 kez gönderilen vitamin B12 değerleri sırası ile: 48,95 pg/ml ile 51.3 pg/ml (N: 197-866) olarak bulunmuş, periferik yaymasında çomak %6, nötrofil %76 (3 adet 5 loblu polimorf nüveli lökositler), lenfosit %8, monosit %10 olarak bulunmuş, eritrosit morfolojisinde anizokromik, makrositik, hafif anizositik



Miyelopati bulgusu ile başvuran, etyolojide B12 vitamin eksikliği tesbit edilen 45 yaşında kadın hastanın Kranial MRI'ında bilateral beyaz cevherde ve sentrum semiovalede hiperintens lezyonlar izlenmiştir.



Hastanın servikal MR görüntülemesinde bulgingler dışında bir patolojiye rastlanmamıştır.

eritrositler görülmüştür. Retikülosit %0.5, trombositler normal olarak gelmiştir.

B12 eksikliğine yönelik gönderilen antiparietal hücre antikoru pozitif gelmiştir.(laboratuardan sonucun pozitif veya negatif

olarak bildirilebileceği öğrenilmiştir). Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve alınan biyopsisi gastrik atrofi ve komplet intestinal metaplazi ile uyumlu bulunmuştur.

TARTIŞMA

Spinal kord hastalıkları pek çok neden sonucunda ortaya çıkabilir. Hastaların temel şikayeti alt ekstremitte güçsüzlüğü ve yürüyüş bozukluğudur^(2,7,8,9). Bacaklarda sertlik hissi yaygındır. Eğer servikal spinal kordta tutulum mevcutsa, üst ekstremitte güçsüzlüğü de beklenir^(7,8).

Hastamızda da 5 yıl önce başlayan önce ayaklarda daha sonra ellerde olan uyuşma, hissizlik ve nöropsikolojik bozukluklara, seneler içinde ataksi daha sonra alt ekstremitede olan güçsüzlük, reflekslerin alınamaması, seviye veren duyu kusuru, eklem pozisyonu-vibrasyon kaybı ve idrar retansiyonu eklenmiştir. Mental muayenesinde bozukluk tesbit edilmiştir.

Spinal kordta tutulumu yol açacak enfeksiyöz, travmatik, metabolik, mekanik, iskemik ve diğer farklı faktörleri içeren pek çok neden bulunmaktadır (Tablo 1). Hastada gönderilen vaskülit markerları normal gelmiş, spinal korda yönelik

yapılan görüntülemeleri ile demiyelinizan, iskemik veya mekanik nedenler ekarte edilmiştir, LP'da enfeksiyöz bir patolojiye rastlanmamıştır. Bu nedenle metabolik nedenlere yönelik incelemeler yapılmıştır.

45 yaşında, bayan hasta olması nedeni ile öncelikle multiple sklerozun (MS) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği dikkate alınmış ancak kranial MR'ında korpus kollosuma dik lezyonların olmaması ve mevcut lezyonlarının MS plaklarının yerleşimi ile uyum göstermemesi, daha önce atak tarif edilmemesi, spinal kordta lezyon izlenmemesi ile uzaklaşmıştır. Hastada yapılan lomber ponksiyondan gönderilen oligoklonal band ve Ig G indeksi değerleri normal gelmiş, hastada görüntü incelemesi ve laboratuvar tetkikleri yönünden MS'ı destekleyecek veriye rastlanmamıştır.

Vitamin B12 eksikliği sistemik bir hastalık olup beyin, spinal kord ve periferik sinirler etkilenebilir^(1,4,7,8,9). B12 eksikliği sıklıkla diyetle yetersiz olarak alınması ya da interensek faktör eksikliği sonucunda barsaktan absorpsiyonunun yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar^(1,2,7,8,9). Servikal ve torakal seviyelerin arka kordonları en sık etkilenen bölümlerdir^(3,6). İleri ve ciddi yetersizliklerde anterior kolumda da tutulum olabilir^(2,7,8). Tipik olarak hastalar parasteziye eşlik eden alt ekstremitelerde güçsüzlük ve kolay yorulma tarif ederler. Hastalığın ilerlemesi ile spastik ataksik yürüyüş, vibrasyon ve eklem pozisyonu kaybı gözlenir^(7,8). Ekstremiteler simetrik olarak etkilenir. Kognitif ve davranışsal anormallikler, görme keskinliğinde azalma, periferik nöropati, spinal kord semptomlarına eklenebilir. Fizik muayenede inspeksiyonda vitiligo tesbit edilebilir^(7,8). Hastamızda da ilk semptomlar 5 yıl önce başlamış, zamanla güçsüzlük, ataksi ve kognitif bozukluklar eklenmiştir.

Vitamin B12 Colin sentezinde bir cofaktördür. Metil melanil CoA'nın, Süksinil CoA ya dönüşmesinde önemlidir. Her iki üründe miyelin kılıfında görev alır. Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen miyelopatinin (Subakut kombine dejenerasyon-SKD) karakteristik nöropatolojisi, servikal ve üst torakal seviyede posterior ve lateral kolonda demiyelinizan odakların olmasıdır. Demiyelinizasyonun ilk değişimi miyelin kılıfında fusiform genişleme tarzındadır, sonra miyelin dejenere olur. Eğer daha da ilerleme olursa gliosis ve aksonal tutulum izlenir. Posterior ve lateral kolonda atrofiye doğru gidiş olur.

Serum vitamin B12 seviyesi patolojik olarak anormal olmasa da nörolojik hastalıklara yol açabilir. Bu nedenle klinik olarak şüphelenilen durumda Schilling testi ya da metil melanil asit ölçümüne başvurulabilir.

Hastalık her ne kadar temel olarak spinal kordta miyelin kılıfı etkilese de benzer patolojik değişikliklere serebral hemisferlerde de rastlanır. Bu nedenle Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda Kranial MRI anormallikleri beklenen bulgulardandır^(2,5,6). Hastamızın çekilen kranial MR görüntülemesinde bilateral beyaz cevherde hiperintens lezyonlar izlenmiş spinal MR görüntülemesinde bir patolojiye rastlanmamıştır. Ancak yayınlarda B12 eksikliği olan hastaların spinal MRI incelemelerinde T2 ağırlıklı kesitlerde posterior ve anterior kolonda hiperintens, T1 ağırlıklı incelemelerde ise hipointens lezyonlar tesbit edilebileceği yazılmaktadır. Hiperintens alanların demiyelinizasyon tarafından yol açılan yüksek su içeriğine bağlı olduğu düşünülmektedir^(1,10,11,12). Ayrıca son dönemlerde ileri evredeki B12 vitamin eksikliklerinde spinal kordta kontrast tutulumu olduğu belirtilmekte, bu da kan-kord bariyerinin bozulmasına bağlı düşünülmektedir. Replasman tedavisi ile birlikte lezyonların boyutunda küçülme veya kaybolma tesbit edilir. Burada hastalığın semptomlarının ne zaman başladığı önemlidir. Semptomların başlangıç süresi 12 aydan kısa olan hastalarda replasman tedavisinden sonra MR görüntülerinde tamamen kaybolma olurken, 12 aydan daha uzun süredir semptomları olan hastalarda klinik açısından tamamen iyileşme olmasına rağmen radyolojik yönden kısmi iyileşme izlenebilmektedir^(1,10,11,13,14).

Hammer ve arkadaşlarının B12 vitamin eksikliği olan 6 hasta üzerinde yaptıkları spinal MR incelemelerinde bu hastaların 3'ünde MR'da değişiklik tesbit edilirken, diğer 3 hastada vitamin B12 düzeyleri düşük olmasına rağmen spinal MR incelemesi normal gelmiştir⁽¹¹⁾. Bu da tanının yalnızca MR görüntülemesi doğrultusunda konulamayacağını düşündürmektedir.

Semptomların süresi tedaviye cevapta en önemli faktördür. Hastalığın erken evrelerinde henüz demiyelinizasyon tabloya hakimken tedavi ile remiyelinizasyon sağlanırken, zaman içinde aksonal hasar eklenerek radyolojik olarak bazı irreversibl değişikliklere yol açmaktadır.

Hastamızda B12 vitamin düzeyinin düşük gelmesi, periferik yaymasında 5 loblu polimorf nüveli lökositlerin görülmesi, EMG incelemesinin aksonal sensori-motor polinöropati ile uyumlu olması, nöropsikiyatrik semptomların olması ve klinik ile mevcut myelopati bulgularının Vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğu ortaya konulmuştur.

Hastaya vitamin B12 replasmanı yapıldıktan 2 hafta sonra genel durumunda belirgin düzelme izlenmiş, nörolojik muayenesinde kas gücü her iki alt ekstremitede 4-5/5

olmuş ancak süren ataksisi nedeni ile hasta yürümede zorluk çekmiştir. Eklem pozisyonu ve vibrasyonu erken evrede halen bozuk bulunmuştur. 6. ay kontrolünde ise nörolojik tablo tamamen normale dönmüştür. 2 yıldır poliklinik takibimizde olan hastanın aylık vitamin B12 (Dodex amp) İ.M enjeksiyonları devam etmekte ve bir yakınma belirtmemektedir.

Şimdiye kadar literatürde B12 eksikliğine bağlı miyelopati tablosu vaka düzeylerinde belirtilmiş, tedaviye başlandıktan sonraki ilk 2 hafta içinde klinik olarak hızlı bir yanıt elde edilirken, tedavinin 3. ayında semptomlarda tamamen düzelme ve T2 ağırlıklı MRI incelemelerinde hiperintens lezyonlarda kaybolma rapor edilmiştir.

Hastamızda radyolojik olarak spinal kordta bir patolojiye rastlanmamıştır. Bu, demiyelinizasyonun klinik açıdan semptomlara yol açmasına rağmen, radyolojik görüntü olarak henüz bu aşamada olmadığı ya da bilinmeyen başka faktörlerin de MR lezyonlarının ortaya çıkmasında faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Bu yazıda spinal kord, periferik sinir ve nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastalarda Vitamin B12 eksikliğinin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği, erken tanı ve tedavinin hastanın morbiditesini azaltmada önemli bir faktör olduğu ortaya konmak istenmiştir.

Aşağıdaki tabloda ana başlıklar halinde miyelopati nedenleri sunulmuştur^(7,8,9).

Tablo 1. Miyelopati nedenleri

- 1- Akut idiyopatik transver miyelit
 - 2- Adrenomyelonöropati
 - 3- Enfeksiyöz miyelopatiler
 - a) Viral myelitler: HIV enfeksiyonu, HTLV-1, Enterovirüs, Herpes virüs ve diğer virüsler
 - b) Bakteriyal miyelopatiler: Sifiliz, tüberküloz
 - c) Fungal miyelopatiler: Blastomices, Coccidiodes, Apeyrgilloz, Cryptococcus neoformans,
 - d) Parazitik miyelopatiler: Schistosomiasis, E.Granüloza, Sistisakozis,
 - 4- Epidural abse
 - 5- Araknoidit
 - 6- Spinal kordun vasküler hastalıkları: Anterior spinal arter hastalığı
 - 7- Konnektif doku hastalıklarına sekonder miyelopati: R.Artrit, Sjögren, SLE, Sarkoidoz, PAN
 - 8- Metabolik miyelopatiler: Portosistemik shunt, tiroid ve paratiroid hastalıkları
 - 9- Paraneoplastik miyelopatiler: Öz.le AC küçük hücreli Ca, lenfoma, lösemi
 - 10- Radyoterapiye ikincil miyelopati
 - 11- Toksinler: Endüstriyel, farmakolojik ve medikal
 - 12- Elektrik yaralanması
 - 13- Barotravma
 - 14- Heredofamilial dejenerasyon
- Besinsel miyelopatiler: Vitamin B12 eksikliği

KAYNAKLAR

1. Ertan S, Tanrıverdi T, Kızıltan G, Tata G. Complete resolution of myelopathy in a patient with Vitamin B12 deficiency: A case report. The Internet Journal of Neurology 2003;2(1).
2. Jorgen JC, Koehler PJ, Franke CL. Subacute combined degeneration of the spinal cord: easy diagnosis, effective treatment. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145(26):1229-1233 (abstract).
3. Vasconcellos LF, Correa RB, Chimelli L, Nasciomeno F, Foncica AB, Nagel J, Novis SA, Viscent M. Myelopathy due to vitamin B12 deficiency presenting as transverse myelitis. Arq Neuropsiquiatr 2002;60(1):150-154 (abstract).
4. Tomczkiewicz K, Tutaj A, Janda R. Neurological disorders of vitamin B12 deficiency. Neurol Neurochir Pol 1998;32:1473-1484.
5. Silva MT, Cavalcanti JL, Moreira DM. Neuroradiological features of the brain in subacute combined spinal cord degeneration: case report. Arq Neuropsiquiatr 2000;58(3A):752-755 (abstract).
6. Bauchet O, Exbrayat V, Navez G, Blanchon MA, Quang BL, Gounhier R. Combined sclerosis of the spinal cord revealing vitamin B12 deficiency: geriatric characteristics apropos of a case evaluated by MRI. Rev Med Interne 2002;23(3):322-327.
7. Berger JR, Ryan SJ. Medical Myelopathies; The Spine (Rothman and Simcone, eds);, 3.baskı, Philadelphia, W.B Saunders; 1999.
8. Engstrom J. Medical Myelopathies. American Academy of Neurology's 53th Annual Meeting 2001.
9. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Diseases of the Nervous System due to Nutritional Deficiency, In: Principles of Neurology. 7.baskı. New York McGraw-Hill Yayın, 2003;1138-1165.
10. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(6):822-827.
11. Timms SR, Cure JK, Kurent JE. Subacute combined degeneration of the spinal cord: MR findings. Am J Neuroradiol 1993;14(5):1224-1227.
12. Locatelli ER, Laureno R, Ballard P, Mark AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. Can J Neurol Sci 1999;26(1):60-63.
13. Pittock ST, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. Mayo Clin Proc 2002; 77(3):291-294.
14. AH, Markonis A, Bisbiyannis G. Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: a new MRI findings. Neuroradiology 2000;42(2):115-117.