

# Subakut Kombine Dejenerasyon: Adult Monozigotik İkiz Olgu

Şebnem Bıçakçı, Kezban Aslan, Hacer Bozdemir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Subakut kombine dejenerasyon (SKD), B12 vitamininin eksikliğinde ortaya çıkan, hematolojik, gastrointestinal nöropsikiyatrik klinik bulgularla seyreden bir klinik tablodur. Yetişkinlerde bu sendromun en önemli nedenlerinden biri pernisiyöz anemidir. İntrinsik faktöre karşı yüksek oranda antikor varlığı ve hastalığın otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir.

**Amaç:** Bu makalede 6 ay aralıklarla yürüme güçlüğü nedeniyle kliniğimize başvuran monozigotik 38 yaşında ikiz olguda, kronik atrofik gastrit etyolojisinde gelişen SKD kliniği ve klinik gidişi gözden geçirilmiştir.

**Bulgular:** Kliniğimize el ve ayaklarda uyuşma, yürüme güçlüğü yakınması ile başvuran 38 yaşında ikiz olguların nörolojik muayenesinde asimetrik spastik quadriparesis sendromu (sağ 3/5, sol 4/5), alta belirgin derin duyu (pozisyon, vibrasyon) bozukluğu saptanmıştır. Yapılan incelemeleri sonucu, periferik yaymada çok sayıda beş segmentli polimorf nüveli lökositler, panendoskopisinde kronik atrofik gastrit, antipariyatal antikor pozitifliği ve bilateral somatosensoryel uyarılmış potansiyel bozukluğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası B12 normale dönmüş, ancak bazı bulguları kalıcı nitelik göstermiştir.

**Sonuç:** Olgumuz pernisiyöz anemi etyolojisinde monozigotik adult ikiz olguda tanımlanan ilk SKD olması açısından sunulmaya değer bulunmuştur.

## ABSTRACT

**Subacute combined degeneration: Adult monozygous twins**

**Scientific Background:** Subacute combined degeneration (SCD) is characterized with hematologic, gastrointestinal and neuropsychiatric symptoms due to B12 deficiency. Pernicious anemia is one of the main reasons of this syndrome. The disease is supposed to be autoimmune with high levels of intrinsic factor antibodies.

**Objective:** In this paper, SCD syndrome in 38 year-old monozygous twins with gait disorder and chronic atrophic gastritis is reviewed.

**Findings:** In 38 year-old male monozygous twins with gait disturbance, asymmetric spastic quadriparesis (right 3/5, left 4/5), sensory (vibratory and position) disturbance were detected on neurological examination. Laboratory analysis revealed multiple polymorphic leukocytes, chronic atrophic gastritis, antiparietal antibodies and bilateral abnormal SEP. After treatment, B12 level returned to normal whereas some symptoms persisted.

**Conclusion:** Our case is interesting since it is the first SCD case due to pernicious anemia in adult monozygous twins.

**Anahtar Kelimeler:** subakut kombine dejenerasyon, pernisiyöz anemi, honozigot ikizler

**Yazışma Adresi:** Şebnem Bıçakçı  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 04.06.2004  
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 03.08.2004  
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 24.08.2004

**Keywords:** subacute combined degeneration, pernicious anemia, monozygous twins.

39. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde Poster Bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

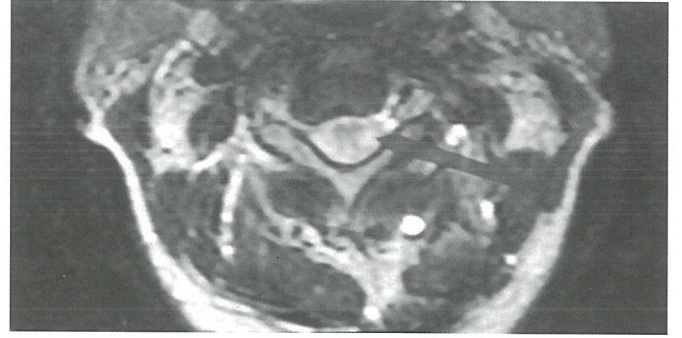
Subakut kombine dejenerasyon (SKD) ya da diğer bir tanımlama ile nöroanemik sendrom B12 vitaminin eksikliğinde ortaya çıkan klinik tablodur. B12 vitamin eksikliği beslenme sırasında yeterli alındığı sürece genellikle izlenmemektedir. Ancak gastrointestinal sistem patolojisi olan olgularda diyetle alım yeterli olmasına rağmen eksikliği gözlenebilmektedir. B12 alımında yetersizlik, mide ve ince barsak hastalıkları, gebelik, alkolizm, kanser kemoterapisi gibi bir çok klinik durumla birlikte bildirilmiştir<sup>(1,2,3,4)</sup>. Yetişkinlerde bu sendromun en önemli nedenlerinden biri pernisiyöz anemidir. Sıklıkla 60 yaş üzerinde, tüm ırklarda, kadın ve erkekte eşit oranda, ortaya çıktığı ve 30 yaş altında oldukça nadir görüldüğü bildirilmektedir<sup>(1,3)</sup>. Erişkinlerde pernisiyöz anemi %80 oranında atrofik gastrite bağlı ve gastrik intrinsek faktör eksikliği sonucu oluşmaktadır<sup>(1)</sup>. Gastrik paryetal hücreye % 60-90 oranında intrinsek faktöre karşı % 76 oranında antikor saptanabildiği için hastalığın otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir<sup>(1,3,4)</sup>.

Bu makalemizde monozigot ikiz olguda pernisiyöz anemiye bağlı SKD ve hastalığın klinik gidişi gözden geçirilmiştir.

## OLGU

Kliniğimize el ve ayaklarda uyuşma, yürüme güçlüğü yakınması ile başvuran 38 yaşında ikiz eşi erkek hastanın, nörolojik muayenesinde konuşma, bilişsel işlevler, kranyal sinirler doğal, asimetric spastik quadriparezi sendromu (sağ 3/5, sol 4/5), bilateral altlarda belirgin DTR ler hiperaktif, Babinski pozitif, altta belirgin bilateral derin duyu bozukluğu saptanmıştır.

Yapılan incelemelerinde Hb: 11g/ dl, Htc: 34% MCV: 115 fL, sedimentasyon: 8 mm/h, periferik yaymasında çok sayıda beş segmentli polimorf nüveli lökositler, antiparyetal antikor: (+) ve Kemilüminesans (Centaur- Bayer) yöntemiyle bakılan Vit B12 düzeyi: 196 pg/ mL (211-911pg/ mL), folik asit, serum ve BOS ta yapılan immunolojik ve serolojik testleri normal bulunmuştur. ENMG, VEP ve BAEP incelemeleri normal olan olgunun SEP'te bilateral fasikülüs grasilis ve kuneatusta tutulum bulguları, EEG ve serebral MRG normal olarak değerlendirilmesine karşın spinal MRG da T2 sekansında C3 düzeyinde hiperintens lezyon saptanmıştır (Resim 1). Panendoskopide antral gastrit ve mide biyopsisinde kronik atrofik gastrit tespit edilerek SKD tanısı ile tedavisi başlanmıştır. Altı ay sonra benzer yakınmalar ile ikiz kardeşi kliniğimize başvurmuş, nörolojik



Resim 1. Spinal MRG'de T2 sekansında C3 düzeyinde hiperintens lezyon

muayenede asimetric spastik quadriparezi ve DTR canlılığı, derin duyu kaybı, Babinski bilateral ilgisiz; yapılan incelemelerinde diğer ikizinde olduğu gibi megaloblastik anemi, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, antiparyetal antikor pozitifliği, bilateral SEP patolojisi belirlenmiştir. ENMG, serum ve BOS biyokimyasal, immunolojik ve serolojik incelemeleri, serebral ve spinal MRG normal bulunmuştur. Olguların diğer kardeşleri değerlendirilirmiş klinik, hematolojik, immunolojik ve elektrofizyolojik olarak patolojik bulgu saptanmamıştır. Bulguların başlamasından birinci olguda 6, ikinci olguda 4 ay sonra sağ gözde bulanık görme tanımlanmıştır. Nörooftalmolojik değerlendirmede sağda görme keskinliğinde azalma (Snellen 0.8), santrocekal skotom, fundus muayenesinde optik diskte temporal bölgede solukluk saptanmıştır. Her iki olguda B12 replasmanı verildikten sonra altta ekstremitelerde spastisite, ılımlı bulanık görme dışında nörolojik bulguları düzelmiş ayrıca B12 düzeyi ve periferik yayma normale dönmüştür. Olguların replasman ve spastisiteye yönelik destek tedavisi sürdürülmektedir.

## TARTIŞMA

SKD, herhangi bir neden ile B12 vitamini eksikliğinde posteriyor kolon, piramidal yol, asendan serebellar yol ve anterior kolonun demyelinizasyonu sonucu ortaya çıkan bir klinik sendromdur. Yetişkinlerde en sık nedeni pernisiyöz anemidir. Başvuru sırasında olgularda yorgunluk, halsizlik, bulantı, konstipasyon, hazımsızlık, kilo kaybı, başlangıçta el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yürümede denge-sizlik, unutkanlık yakınmaları tanımlanmaktadır. Depresyon, psikoz, konfüzyon ve bellek bozukluğu, vibrasyon ve pozisyon duyularında kayıp, paraparezi, tetraparezi sık, spinal segmental myoklonus ve mesane disfonksiyonu, sentrocekal skotom ve optik atrofinin gözlendiği optik sinir tutulum bulguları ise nadiren bildirilmektedir<sup>(3,6,8)</sup>.

Sendromun gelişiminde temel mekanizma santral ve periferik sinir sistemindeki myelin tabakasının, yapısal özelliklerinin bozulması ve yine ortaya çıkan folat yetersizliğinin hemopoetik sistem üzerindeki etkisi olarak değerlendirilmektedir.

B12 vitaminin metabolizması mide başlar, Besinlerin sindirimi sırasında serbest bırakılan kobalamin daha sonra gastrik-R proteini ile bağlanarak stabil bir komplekse dönüşmektedir. Bu kompleks duodenumda ayrıştıktan sonra kobalamin, intrinsik faktöre (IF) bağlanır. IF glikoprotein yapısındadır ve midenin paryetal hücrelerinden, gastrik hidroklorik asit düzeyi ile doğru orantılı olarak sekrete edilmektedir. Kobalamin-IF kompleksi, ileumun sonunda mukozadaki spesifik reseptörlere bağlanıp, mukoza içine alınmakta ve burada IF parçalanarak, kobalamin serbest kalmaktadır. Dolaşıma giren kompleks hızlı bir şekilde karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından kullanılmaktadır. Kobalaminin metilkobalamin, adenosyanokobalamin olmak üzere aktif iki metabolik komponenti vardır. Syanokobalamin terapötik olarak kullanılır ve fizyolojik rolü bilinmemektedir. Metilkobalamin ise, homosistinin methinonine dönüşümü için gerekli bir kofaktördür. Bu dönüşüm söz konusu olmazsa folat deposunun yetersiz olması nedeniyle DNA sentezi bozulmakta, bu durum hızlı bir döngüye sahip olan hematopoetik hücre gruplarındaki megaloblastik matürasyon paternini açıklamaktadır. Ancak vitamin B12 eksikliğinin bölünme özelliği olmayan nöronal hücrelerin üzerindeki etkilenmesini açıklayamamaktadır<sup>(3,6)</sup>.

B12 vitaminin rol oynadığı diğer bir reaksiyon Metilmalonil CoA-mutase reaksiyonudur ve Propionat sentezinde hız belirleyici basamak olan metilmalonil CoA, süksinil CoA'ya dönüşmektedir. Bu reaksiyon sendromun nörolojik boyutuna neden olmaktadır. Kofaktör rolü oynayan vitamin B12'nin eksikliğinde ortamda metilmalonil CoA ve bunun ön maddesi olan propionil CoA birikimi meydana gelir. Membran lipidini oluşturan yağ asitlerinin sentezi sırasında gerekli olan süksinil CoA yerine, propionil CoA geçmesi sonucunda farklı boyutlarda yağ asitleri ve süngerimsi yapıda miyelin kılıfı oluşmaktadır. Ortaya çıkan süngerimsi myelin yapı kırılabilir ve dejenerasyonlara daha yatkındır. Histopatolojik olarak, spinal kord beyaz cevherde intramyelinik vakuoller ve ayrılmış myelin lamelleri gözlenmektedir<sup>(1,3,6,7)</sup>. En fazla servikal ve üst torasik spinal kordun arka ve lateral yolakları etkilenmektedir. Sentrum semiovalede ve optik sinir papüllomaküler liflerinde demyelinizasyon ve dejenerasyon görülebilmektedir<sup>(3,4,6)</sup>.

Monozigot ikiz olan olgularımız kliniğe spastisitenin ön planda olduğu farklı zamanlarda gelişen asimmetrik kuadriparezi ve arka kordon tutuluğu yanı sıra bir süre sonra ortaya çıkan gözde bulanık görme nedeniyle başvurmuşlardır. İlginç olan yakınmaların benzer sosyal yapıda farklı çevrelerde yaşıyor olmalarına karşın farklı zamanlarda ortaya çıkmasıdır. Literatür gözden geçirildiğinde bugüne kadar ağır vejeteryan anneden doğan ikiz bebekler dışında yetişkin ikiz olgularda SKD tanımlanmamaktadır<sup>(14)</sup>.

SKD tanısı öykü ve nörolojik muayene, periferik yaymada 5-6 nüveli makrositer lökositlerin görülmesi, hipersellüler, myeloid/ eritroid seri oranları azalmış, demir ile boyanabilen kemik iliği, antiparyetal hücre ve intrinsek faktöre karşı antikor varlığı ile konulmaktadır. Burada kullanılan bir diğer test Schilling testidir<sup>(2,3,4,6)</sup>.

Elektrofizyolojik ve radyolojik incelemeler de SKD tanısında yardımcı yöntemlerdir. Klinik gidişte her zaman nörolojik ve hematolojik bulgular eş seyirli olmayabilir. Örneğin nörolojik yönden tutulumu olan olguların % 20'sinde ağır hematolojik bulgular, % 80'inde de aksonal ve/veya demyelinizan polinöropati bulgusu saptanabilmektedir<sup>(1,4)</sup>. Bu nedenle hematolojik açıdan normal olan ancak kliniği ile SKD düşündürülen olgularda, elektrofizyolojik ve radyolojik incelemeler ile tanı desteklenmeli, diğer myelopati ve polinöropati nedenleri mutlaka dışlanmalıdır. Yine bu olgularda elektronörografi (ENG), görsel ve somatosensörel uyarılmış potansiyel (VEP, SEP) patolojileri saptanmaktadır<sup>(4,7,9)</sup>. Elektroensefalografik (EEG) bulguları genelde nonspesifik olarak kabul edilerek, lökoensefalopati ve demansiyel sendromlu olgularda bu inceleme yöntemlerinin tedaviye yanıtını takibi amacıyla faydalı olabileceği bildirilmektedir<sup>(4,7)</sup>.

Olgularımızda tanı, klinik, periferik yayma özellikleri, B12 vitamin düzeyi, anti-pariyatal antikor pozitifliği, mide biyopsisi ile konulmuş, başlangıçtan itibaren SEP de geçikmiş yanıtlar elde edilmiş, ENMG ve EEG ise normal olarak saptanmıştır. VEP başlangıçta normal olmasına karşın ilerleyen dönemlerde sağda ileti gecikmesi belirlenmiştir. Her ikisinde de serebral MRG normal ve spinal MRG de yakınmaları erken başlayan olguda C3 düzeyinde intramedüller gri cevherde hiperintens görünüm saptanmıştır. Olguların öykü, klinik özellikleri ve yapılan serum, BOS serolojisi ile akut, subakut ve kronik enfeksiyonlar dışlanmıştır.

SKD tedavisinde klasik olarak, syanokobalamin bir hafta süre ile günlük 100 mg parenteral, daha sonra enjeksiyon



**Resim 2.** Spinal MRG'de gözlenen düzelme

sıklığı azaltılarak, altı hafta içinde total 2000 mg vitamin verilecek şekilde uygulanmaktadır. Sonra da ayda bir defa 100 mg replasmanı önerilmektedir. Tedaviye başladıktan 4-5 gün sonra retikülositozun başlaması, 7. günde pik yapması ve beklenen retikülosit krizi gözlenmezse anemiyi arttıran, infeksiyon, hipotiroidi, folat eksikliği gibi diğer klinik nedenlerin gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmektedir<sup>(2,3,4,6)</sup>.

Tedavi karşın olgularda özellikle yürüme bozukluğunun devam ettiği, SEP ve serebral MRG patolojilerinin devam edebileceği ileri sürülmektedir<sup>(9,11,13,12,14)</sup>. Bizim olgularımızda klasik tedavi uygulanmış, bir yıllık bir izlem sonrası, klinik, periferik yayma, B12 vitamin düzeyinde, spinal MRG'de düzelme gözlenirken (Resim 2), SEP'de değişiklik olmamıştır. Her ikisinde de kuvvet normale dönmesin karşın ağır spastisitesi için baklofen düşük dozlarda başlanarak 40 mg/ gün'e kadar çıkartılmıştır. Olgularımız pernisiyöz anemi etyolojisinde yetişkin monozygotik ikiz olguda tanımlanan ilk SKD olması açısından sunulmaya değer bulunmuştur. Klinik takipleri sürdürülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Rowland L P, Worrall B P. Nutritional Disorders: Vitamin B12 deficiency, malabsorption, and malnutrition. In: Rowland L P. Eds. Merritt's Neurology. 3rd New York: Lippincott Williams d Wilkins yayın. ; 2000 : 896- 898.
2. Weksler B B, Moore A. Anemias. In: Andreoli TE, Carpenter C C J. and co work. Eds. Cecil Essentials of Medicine. 2nd , Tokyo: Saunder Co; 1990:496-527.
3. Babior B M, Bunn H F. Megaloblastic Anemias. In: Wilson J D, Braunwald E, Isselbacher K J, and co work. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th , New York, McGraw-Hill yayın.; 1991: 1523-1529.
4. So Y T, Simon R P. Deficiency Diseases of the Nervous System. In Bradley W G, Daroff R B, Fenichel G M, Marsden C D. Eds. Neurology in Clinical Practice. 3rd , USA, Butterworth Heinemann yayın.; 2000: 1495-1509.
5. Fremann A. Oral or Parenteral therapy for vitamin B12 deficiency. Lancet. 1999; 353: 410-1.
6. Adams R D, Victor M, Ropper A H. Principles of Neurolog. 6th, New York: McGraw-Hill yayın.; 1998: 1138-1165.
7. Chatterjee A, yapundich R, Palmer C A. Leukoencephalopathy associated with cobalamin deficiency. Neurology. 1996; 46: 832-4.
8. Tsao J M, Cooper E C. Reflex- sensitive spinal segmental myoclonus associated with vitamin B12 deficiency. Neurology. 2003; 61 (2): 867-8.
9. Hemmer B, Glocker F X, Schumacher M. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. J.Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 65:822-827.
10. Beltramello A, Puppini G, Cerrini R. Subacute combined degeneration of the spinal cord after nitrous oxide anaesthesia : role of magnetic resonance imaging. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64(4): 563-4.
11. Yousry T A, Strupp M, Brüning R. Common variable immündeficiency leading to spinal subacute combined degeneration monitored by MRI. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64: 663-666.
12. Avcı Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary Movements and magnetic Resonance İmaging Findings in Infantile Cobalamine (vitamin B12) Deficiency. Pediatrics. 2003; 112: 684-6.
13. Larner A J, Zeman A Z J, Allen C M C. MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. (letter) J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 62: 99-101.
14. Gambon RC, Lentenze MJ, Rossi E. Megaloblastic anamia in one of monozygous twins breast fed by their vegetarian mother. Eyr J Pediatr. 1986 ; 145(6): 570-1.