

NÖROANEMİK SENDROM

Yirmi beş olgunun retrospektif değerlendirilmesi

Kaan Balkır*, Ayşe Sağduyu**

Nöroanemik sendrom hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyen, B12 vitamini (Kobalamin) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan yaygın görülen bir hastalıktır. Bu çalışmada 1989-1995 yılları arasında EÜTF Nöroloji kliniğinde nöroanemik sendrom tanısı ile izlenen yirmi beş hastanın klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik bulguları değerlendirilmiş ve bulguların tanısallık değeri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Nöroanemik sendrom, kobalamin eksikliği.

Neuroanemic Syndrome: Retrospective analysis of 25 cases

The neuroanemic syndrome is a widespread disorder occurring as a result of vitamin B12 (cobalamin) deficiency, that involves both the central and the peripheral nervous system. In this study, we evaluated the clinical, laboratory and electrophysiological findings of the twenty five patients hospitalized in our clinic with a diagnosis of neuroanemic syndrome in between 1989-1995. The diagnostic value of these findings were discussed in the view of the literature.

Key words: Neuroanemic syndrome, cobalamin deficiency

İnsan vücudunda biyolojik aktiviteye sahip olan ve hayvansal besinlerde bol miktarda bulunan B12 vitamini (cyanocobalamin) gastrik paryetal hücrelerden salgılanan intrinsik faktör varlığında gastroentestinal sistemden emilir. Cobalamin adenozil veya metil koenzime çevrilerak nöral metabolizmada kullanılır, eksikliğinde ise ortaya çıkan anormal yağ asitleri myelinde depolanır. B12 vitamini eksikliğinin muhtemel en yaygın nedeni intrinsik faktör üretimindeki defektin neden olduğu malabsorpsiyondur (2,5). Erişkin başlangıçlı pernisiyöz aneminin %80 kadarında atrofik gastrite sekonder intrinsik faktörün eksikliği bulunur (1,8). Bu eksikliğin otoimmün doğada olabileceğine dair en önemli bulgu bu hastaların %90'unda gastrik paryetal hücrelere karşı antikor saptanmasıdır, ayrıca bu hastaların %76'sında intrinsik faktöre karşı da antikor saptanır (1). İntrinsik faktör eksikliği dışında B12 vitamini emilememesinin diğer nedenleri ise jejunal divertikulozis, tropikal sprue veya mide yada ileumun cerrahi rezeksiyonudur. B12 vitamini eksikliği nöroanemik sendrom ya da subakut kombine dejenerasyon olarak tanımlanan, el ve ayaklarda parasteziler, güçsüzlük, dengesizlik, görme bozukluğu, mental yavaşlama, depresyon, konfüzyon ve halüsinasyonlarla karakterize klinik tabloya yol açar. Spinal korddaki patolojik değişiklikler gri maddeden çok beyaz maddeyi tutar, aksonal kayıptan çok simetrik olarak myelin kaybı görülür, değişiklikler posterior ve lateral

kolumnada belirgindir. Klasik olarak nöroanemik sendrom tanısını koymada en önemli yardımcı inceleme yöntemi B12 vitamini serum düzeyinin 200 pg/dl nin altında olduğunun gösterilmesidir. Ancak bu düzeyin üzerinde serum B12 düzeyi saptanan olgularda kobalaminin rol oynadığı metabolik yolların substratları olan metil malonik asit ve homosisteinin serumda yüksek saptanması da tanıyı desteklemek açısından oldukça önemlidir. Literatürde serum B12 vitamini düzeyleri 200-300 pg/dl olan ancak klinik bulguları nöroanemik sendrom düşündüren olguların %99'dan fazlasında serum metil malonik asit ve homosistein düzeylerinin yüksek saptandığı belirtilmiştir (1,6,7). B12 vitamini eksikliğinin nedenlerinin araştırılmasında ilk olarak emilim bozukluğunu değerlendirmek amacıyla Schilling testi yapılmalıdır. Bu testin değerlendirilmesinde sıkı jejeteryanlar ve geçirilmiş bir operasyon sırasında anestezi olarak nitroz oksit alan hastalarda normal sonuç verilebileceği unutulmamalıdır (2,5,9). Nöroanemik sendrom tanılı hastaların MRI incelemelerinde spinal kordda tutulan traktlarda değişiklikler ve demansı olan hastalarda serebral atrofi görülebileceği literatürde belirtilmiştir (3,8). MRI da spinal kordun etkilenen traktındaki değişikliklerin tedavi ile normale döndüğü görülebilir. Sinir iletim çalışmaları aksonal nöropatiyi gösterir. Vizüel, beyin sapı ve somatosensorial evok potansiyel yanıtları normal veya anormal bulunabilir. Nörolojik bulguları olan hastaların yalnızca %20 sinde ciddi anemi görülür (6,7). Tedavisinde B12 vitamini intramüsküler olarak ilk hafta günde 1000 mikrog dozda, daha sonraki ilk ayda haftalık ve daha sonra bazı durumlarda hayat boyu aylık enjeksiyonlar

*: Araştırma gör. Dr.

** : Doç. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova İzmir

önerilmektedir. Santral ve periferik sinir sistemine ait zengin nörolojik semptomatolojisi olan nöroanemik sendromlu olgularda erken dönemde tanı konularak tedaviye başlandığında oldukça iyi klinik yanıt alınabilir, ancak tanısı geciken olgularda irreversibl defisitler oluşabilmektedir (8). Bu nedenle hastalığın klinik bulgularının iyi bilinmesi, tanıya yönelik araştırmaların en kısa zamanda yapılması ve tedaviye erken dönemde başlanması oldukça önemlidir (3).

Materyal ve Metod

1989-1995 yılları arasında EÜTF Nöroloji kliniğinde yatarak nöroanemik sendrom tanısı almış 25 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada kliniğimizde nöroanemik sendrom tanısı ile izlenmiş olan hastalarda retrospektif olarak tanıya yaklaşım, klinik bulguların dağılımı, eşlik eden elektrofizyolojik ve radyolojik bulguların genel olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda nöroanemik sendrom tanısını koymada ele alınan kriterler sorgulanmıştır. Bu amaçla hastaların öncelikle santral ve periferik sinir sistemine ait klinik bulgularının dağılımı incelenmiş, öyküde B12 vitamini eksikliğine yol açabilecek nedenlerin varlığı araştırılmıştır. Tanı amacıyla yapılan laboratuvar çalışmaları, serum kobalamin, laktikasitdehidrogenaz, folik asit düzeyleri, hematokrit, periferik yayma, kemik iliği biyopsisi, ayrıntılı ele alınmış, B12 vitamini eksikliğinin etyolojisine yönelik yapılan testler incelenmiştir. Ayrıca hastalarda klinik bulguları desteklemeye yönelik elektrofizyolojik ve radyolojik incelemelerinin olup olmadığı, varsa klinik bulgularla korelasyonu araştırılmıştır.

Sonuçlar

Kliniğimizde altı yıllık süre içerisinde nöroanemik sendrom tanısı ile izlenen 25 hasta çalışmaya alınmıştır. 25 hastanın 19'u erkek, 6'sı kadın olup erkek/kadın oranı 3,16 bulunmuştur. Hastaların yaş dağılımı incelendiğinde; 41-74 yaş arasında oldukları ve yaş ortalamalarının 58±17 olduğu görülmüştür. Hastalar klinik bulgular yönünden ele alındığında parestezi yakınmalarının en sık (%84) olduğu, %92' sinde vibrasyon, %76' sında vibrasyon+pozisyon duyusunun bozuk olduğu saptandı. Olguların 15'inde (%60) Romberg testi pozitifliği gözlemlendi ve derin tendon reflekslerin de azalma 11 olguda (%44) saptandı. Buna karşın 4 (%16) olguda hiperrefleksi, 10 (%40) olguda Babinski pozitifliği, 5 (%20) olguda sfinkter bozukluğu bulundu, Lhermitte delili ise yalnızca 1 (%4) olguda pozitif saptandı. Kognitif bozukluklar yönünden 5 (%20) hastada bellek, 2(%8) hastada oryantasyon, 1 (%4) hastada da psikişik bozukluk gözlemlendi (Tablo1).

Olguların özgeçmişlerinde %92'sinin dispeptik yakınmaları olduğu, %28'inde endoskopik olarak saptanan atrofik gastirit, %16'sında geçirilmiş mide operasyonu,

%12'sinde gastirit ve ülser, %4'ünde ise duodenal ülser olduğu saptandı, %4'ünde de vejeteryanizm öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların, hastalığın herhangi bir döneminde yapılan B12 vitamin eksikliği tanısına yönelik biyokimyasal incelemelerinde serum kobalamin düzeyi ölçümünde %32'sinde 0-99 pg/ml arasında, %44'ünün düzeyi 100-199 pg/ml arasında, %24'ünde ise 200 pg/dl'nin üzerinde saptandı. Çalışmaya alınan hastaların serum LDH düzeyi %44'ünde 600 U/L üstünde iken sadece %48'inde 300-600 arası, %8'inde de 225-299 arasında düzey saptandı, serum folik asit düzeyi hastaların %24'ünde artış, %32'in de düşme saptanırken geri kalanı da normal düzeyde idi. Nöroanemik sendroma ait belirgin bulguları olan hastaların sadece %28'inde hematopkrit düzeyi 30'un altında saptanırken, %24'ünde 30-35 arasında, %48'inde ise 35 in üstünde bulunmuştur ve ayrıca incelenen hastaların %8'inde beyazkan hücreleri 3000'in altında, %28'inde 3000-5000 arasında, %64'ünde ise 5000'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Periferik kan yaymaları değerlendirildiğinde %36'sında makrositoz ve PNL morfolojisinde hipersegmentasyon olduğu gözlemlenmiş ve hastaların sadece %32'sine kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bunların %28'inde megaloblastik değişiklikler saptanmıştır.

B12 vitamini eksikliğinin doğasının aydınlatılabilmesi amacıyla çalışmaya alınan hastaların %28'ine Schilling testi uygulandığı ve test yapılan hastaların %85,7 inde test sonucunun pozitif olduğu görülmüştür. Schilling testi uygulanan hastaların hepsinde serum B12 düzeyleri de 200 pg/dl nin altındaydı.

Yirmibeş hastaya yapılan somatosensorial evok potansiyel (SEP) incelemelerinde klinik ve biyokimyasal olarak nöroanemik sendrom düşünülen hastaların %36 (9 hasta)'sında normal olarak saptanırken %64 (16 hasta)'ünde uzamış yanıt veya yanıt yokluğu tesbit edildi. SEP sonuçları normal olarak saptanan hastaların (9 hastanın) hepsinde klinik olarak nöroanemik sendromla uyumlu iken, serum B12 düzeyi SEP'i normal olanların %88,8'inde 200 pg/dl nin altında, %11,8'inde 200 pg/dl'nin üzerinde

Tablo 1 Klinik bulgular

Klinik bulgular	Sayı	(%)
Vibrasyon bozukluğu	23	92
Vibrasyon+Pozisyon bozukluğu	19	76
Ataksi	15	60
Parestezi	21	84
Hiporefleksi	11	44
Romberg bulgusu	16	64
Hiperrefleksi	4	16
Babinski bulgusu	10	40
Bellek bozukluğu	5	20
Sfinkter bozukluğu	5	20
Orientasyon bozukluğu	2	8
Lhermitte bulgusu	1	4
Psikişik bozukluk	1	4

bulunmuştur. SEP'inde ileti yavaşlaması ya da yanıtızlık saptanan hastaların %44 (11 hasta)'ünde B12 düzeyi 200pg/dl altında, %20 (5 ihastada)'sinde ise 200pg/dl nin üstünde bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların 21'ine (% 84) elektromyografik (EMG) inceleme yapıldığı buna göre incelemeye alınan hastaların %19'da pürsensorial nöropati, %23,8'inde sensorimotor nöropati, %4,8'inde motor nöropati ve % 4,8'inde myopatiye ait elektrofizyolojik bulgular saptanırken %47,6'sında patolojik bulgu elde edilemediği görülmüştür. Elektromyografik inceleme yapılan hastaların hepsinin klinik bulgular nöroanemik sendrom ile uyumlu iken bunların sadece %52,4'ünde EMG de patoloji bulunmuş ve bu patolojik EMG bulgusuna sahip hastaların %72,7 sinde serum B12 düzeyi 200 pg/dl nin altında saptanmıştır. EMG incelemede patoloji saptanmayan hastalarda klinik bulgular nöroanemik sendrom ile uyumlu olup %80'inde serum B12 düzeyi 200 pg/dl nin altında, %20 sinde 200pg/dl'in üzerinde bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların %16 (4 hastada) sında kranial MR (Manyetik rezonans) görüntüleme yöntemi uygulanmış ve bu hastaların %75' (3 hastada) inde Kognitif fonksiyon bozukluğuna eşlik eden serebral atrofi bulgusu gözlenmiştir.

Tartışma

B12 vitamin eksikliği tanısında öncelikle nöroanemik sendromu düşündürtecek pareteziler, vibrasyon, pozisyon, dokunma, ağır duyum bozuklukları, ataksi, optik atrofi, piramidal bulgular, sfinkter patolojileri, kognitif bozukluklar gibi subakut seyirli klinik bulguların ve öyküde gastrointestinal sisteme ait patolojilerin varlığı önem taşımaktadır (5,6). Tipik klinik bulgular ve öykü varlığında serum B12 düzeyinin düşüklüğünün saptanması ile tanının konması oldukça kolaydır. Ayrıca anemi, artmış ortalama eritrosit hücre hacmi, azalmış beyaz hücre ve trombosit sayısı, periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofiller ve makrovalositlerin gözlenmesi ve laktik asitdehidrogenaz, bilirubin, metilmalonik asit ve homosisteinin yükselmiş serum düzeyleride tanıyı destekleyici yardımcı inceleme yöntemleridir (1,6).

Bu çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 58 olarak saptanmış olup literatürde belirtilen ortalama 60 yaş ile uyumludur (2,5,8). Kadın/erkek oranı literatürde 1,5/1 olarak belirtilmişken (2,5) bu çalışmada 3/1 oranında tesbit edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişleri sorgulandığında büyük bir kısmında dispeptik yakınmalar olduğu ve en sık olarak da literatürde belirtilen nedenlerle uyumlu olarak atrofik gastrit olduğu tesbit edilmiştir ve bu bulgu da B12 vitamin eksikliğine yol açan nedenler arasında en önemli faktörün B12 vitamininin emilim bozukluğu olduğunu desteklemektedir (3). Araştırmaya alınan hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde en sık rastlanan bulgu literatürdeki bulgularla uyumlu olarak

vibrasyon-pozisyon duyusunun bozukluğu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan parestezi ve sensorial ataksi gibi arka kordon tutuluşuna ait bulgular olduğu saptanmıştır, santoral sinir sistemine ait belirtilerden bellek bozukluğu literatürde %5 olarak (6) belirtilmişken bu çalışmanın sonucunda bu oran %20 gibi yüksek bir değerde saptanmıştır ve çalışmaya alınan hastaların sadece 1'inde (%4) psikik bozukluk saptanmıştır. Literatürde % 0,5 olarak bildirilen vizüel bozukluğa (1,2) çalışma olgularında ise klinik olarak rastlanmamış, sadece 1 olguda görsel uyartılmış potansiyellerinde latansin uzadığı saptanmıştır.

Nöroanemik sendrom tanısı alan hastaların sadece %24'ünde kobalamin düzeyi 200 pg/ml nin üzerinde bulunmuş, bu sonuç da literatürde belirtildiği gibi nöroanemik sendromun tanısını koymak amacıyla yapılan biyokimyasal incelemelerde sadece hasta serumunda kobalamin düzeyinin saptanmasının yeterli olmadığını, nöroanemik sendrom düşünülen hastalarda B12 düzeyinin saptanmasının, tanı koymak için tek belirleyici faktör olmaması gerektiğini aynı zamanda kanda yükselmiş homosistein ve metilmalonik asit metabolitlerinin de gösterilmesinin gerekliliğini desteklemektedir (1,5,7,8). Ancak hastanemizin biyokimya laboratuvarında bu inceleme yapılamamaktadır. Literatürde nörolojik semptomları olan hastaların yalnızca %20'sinde anemi bulgularına rastlanırken bu çalışma sonucunda hastaların %24'ünde hematokrit 30'un altında saptanmış ve sadece %36'sında periferik yaymada makrositoz ve hipersegmentasyon tespit edilmiştir. Yapılan kemik iliği biyopsileri hastaların % 28'inde megaloblastik anemi bulguları göstermiştir, bu sonuçlar da literatürde belirtildiği gibi nöroanemik sendrom tanısı alan hastalarda mevcut nörolojik bulgulara her zaman hematolojik bulguların eşlik etmeyebileceğini göstermektedir. Çalışmaya aldığımız hastaların % 28'ine Schilling testi uygulanmış ve %85,7'sinde Schilling testi pozitif saptanmıştır. Nöroanemik sendromlu hastalarda yapılan Somatosensoriyel Evok Potansiyeli (SEP) çalışmalarında literatürde latansta uzama olabileceği veya normal saptanabileceği belirtilirken (7,8) bizim incelediğimiz hastaların %32'si dışındakilerde özellikle alt ekstremelerde daha yaygın olmak üzere latansta uzama saptanmıştır. SEP'i normal saptanan hastaların 1'i dışında hepsinin kan kobalamin düzeyi 200 pg/ml'nin altında idi ve klinik olarak da nöroanemik sendromu düşündürülen bulgulara sahipti. Nöroanemik sendromlu hastaların elektromiyografik incelemesinde hastaların %52'sinde patolojik bulgu tespit edilmiştir. Yapılan tüm bu B12 vitamin eksikliği etiyojisine yönelik testlerin ve elektrofizyolojik çalışmalarında gösterdiği gibi nöroanemik sendrom klasik klinik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik bulgularıyla karşımıza çıkabileceği gibi alışık olmadık, atipik bulgularla da görülebilir, bu nedenle nöroanemik sendrom tanısı koyarken hem klinik hem de laboratuvar bulguları iyi değerlendirilmeli ve B12 vitamin eksikliği tanısı mümkün olduğunca erken konmalıdır, çünkü güvenli, ucuz ve erken kobalamin tedavisi ile kobalamin eksikliğinden

kaynaklanan bütün hematolojik anormallikleri düzeltirken bir çok hastadaki nöropsikiyatrik anormallikler de tamamen veya kısmen geri dönebilmektedir.

Kaynaklar

- 1- Green R. Typical and atypical manifestations of pernicious anemia. In: Bhatt R, James VHT, Besser M, Bottasso F, Keen H, eds. *Advances in Thomas Addison's diseases*, vol.1. Bristol, UK: J Endocrinology, 1994:377-390.
- 2- Green R, Kinsella J. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-1440.
- 3- Hamilton HE, Ellis PP, Sheets RF. Visual impairment due to optic neuropathy in pernicious anemia: Report of case. *Blood* 1959; 14:378-385.
- 4- Heaton EH, Savage DG, Brust SCM, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991;70:228-245.
- 5- Heyer EJ, Simpson DM, Bodis-Wollner I, Diamond SP. Nitrous oxide: Clinical and electrophysiologic investigation of neurologic complications *Neurology*-1986;36:1618-1622
- 6- Kayser-Gatchalian MC, Neundorfer B. Peripheral neuropathy with vitamin B12 deficiency. *J Neurol* 1977;214:183-193.
- 7- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N. Engl J Med*;318:1720-1728.
- 8- Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, et al. Diagnosis of cobalamin deficiency. II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107.
- 9- Stabler S, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-881.