

Beslenme güçlüğü ile başvuran vitamin B12 eksikliği: Olgu sunumu

Vitamin B12 deficiency with presenting nutritional difficulty: A case report

Vefik ARICA¹, İbrahim ŞİLFELER¹, Seçil GUNHER ARICA², Murat TUTANÇ¹, Murat DOĞAN³, Sebahat GÜCÜK⁴

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay

³Erdem Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul

⁴Ana Çocuk Sağlığı Merkezi, Aile Hekimliği, Van

ÖZET

Vitamin B12 eksikliği, megaloblastik aneminin önemli nedenlerindedir. Vitamin B12 eksikliği gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. Eksikliği ender olarak görülse de erken tanı ve tedavi, kalıcı nörolojik sekeller bırakıldığından önemlidir. İştahsızlık çocuklarda oldukça sık olarak görülmektedir. Bu olgu ile iştahsızlık nedeniyle gelen bir çocukta, ender görülen Vitamin B12 eksikliğini anımsatmak istedik. On iki aylık erkek hasta, kusma, yutmama, beslenememe, ek gıdayı reddetme, solukluk, kilo kaybı ve gelişme geriliği yakınmalarıyla getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, soluk, çevreyle ilgisi azalmıştı. Tam kan sayımında hemoglobin:8.8gr/dL, lökosit:6500/mm³, hematokrit %26.2, trombosit:162.000/mm³, MCV 96 fL bulundu. Hastanın folik asit düzeyi: 19.4 ng/mL (3-22.4 ng/mL), Vit B12 düzeyi 72 pg/mL (200-1210 pg/mL) bulunurken, annenin serum Vit B12 düzeyide 96 pg/ml bulundu. Bu bulgularla Vit B12 eksikliği tanısı alan hastaya intramusküler Vit B12 tedavisi başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde kusmalarının geçtiği, yutma sorunlarının düzeldiği, ek gıdalara başlandığı ve 850 g aldığı, çevreye ilgisinin arttığı gözlemlendi. Bu olgu dolayısıyla beslenme güçlüğü olan infantlarda vitamin B12 eksikliği olabileceği vurgulamak istendi. Vitamin B12 eksikliğinin tedavisi tedaviye dramatik yanıt vermesi ve kalıcı nörolojik hasarların önlenmesi nedeniyle önemlidir.

Anahtar kelimeler: vitamin B12, megaloblastik anemi, infant

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency is among important causes of megaloblastic anemia. In developing countries, the major reason of Vitamin B12 deficiency is deficient dietary intake. Although vitamin B12 deficiency is a rare condition, early diagnosis and treatment are important to prevent permanent neurological sequela. Anorexia is seen frequently in children. We want to remind Vitamin B12 deficiency with this case presented with anorexia. A 12 month-old male patient presented with vomiting, weight loss, paleness, malnutrition, repulsion as well as growth retardation. Physical examination revealed paleness and loss of interest to environment. Hematologic test results were as follows: WBC: 6500 gr/dl, Hgb: 8.8 gr/dl, MCV: 96 fl, platelet count: 162.000/mm³. Mean serum folic acid level of the patient was 19.4 ng/mL (3-22.4 ng/mL), and vitamin B12 level 72 pg/mL (200-1210 pg/mL), while mean vitamin B12 level of the mother was 96 pg/mL. The patient was diagnosed as vitamin B12 deficiency and intramuscular Vitamin B12 treatment was initiated. One month later, his vomiting ceased, his appetite was well and he gained 850 gr. His interest to environment was improved. We want to impress with this case that infants with anorexia might have vitamin B12 deficiency. Treatment of vitamin B12 deficiency is important because it might lead to permanent neurological sequela and vitamin B12 deficiency respond to treatment dramatically.

Key words: vitamin B12, megaloblastic anemia, infants

Alındığı tarih: 24.12.2011

Kabul tarihi: 30.03.2012

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Vefik Arıca, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Çocuk Polikliniği 2. Kat, Antakya-31100-Hatay

e-mail: vefikarica@hotmail.com

GİRİŞ

Vitamin B12, DNA sentezinde önemli rol oynar. Çocukluk döneminde vitamin B12 eksikliği ender görülen ve nonspesifik belirtiler gösteren bir hastalıktır. Megaloblastik aneminin en önemli nedenlerinden birisidir. VitB12 eksikliğinde nükleus olgunlaşması geri kalır fakat sitoplazmik olgunlaşma normal olarak devam eder. Bu nükleus-sitoplazma disosiyasyonu morfolojik olarak megaloblastik deyimini gösterir ⁽¹⁾. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde B12 eksikliğinin sıklığının oldukça yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur ⁽²⁾. En sık görülen bulgular gelişme geriliği, hipotoni, iştahsızlık, stomatit ve glossittir. Ağır olgularda ise duyu kayıpları, paraliziler ve kişilik değişiklikleri görülür ^(3,4). En önemli hematolojik bulgu anemidir. Hemoglobin değerleri 2-3 gr/dl'e kadar düşebilir ⁽³⁾. Çocukluk döneminde iştahsızlık nedeniyle doktora başvuran normal çocukların oranı %20-35 iken, bu oran gelişme geriliği olan çocuklarda ise %33-90'a çıktığı bildirilmiştir ⁽⁵⁾. Birçok hastalık çocukta iştahsızlığa neden olabilir. Bunun için iyi bir öykü alınması, tam bir fizik muayene ile bazı temel laboratuvar değerlendirmelerinin (tam kan sayımı, idrar incelemesi, parazit araştırması, kabızlık için karın grafisi gibi) yapılması gereklidir ⁽⁶⁾. Çocukların çoğunluğunda iştahsızlığın nedeni bulunmamaktadır. Burada beslenme güçlüğü yakınmasıyla hastanemize başvuran ve vitamin B12 eksikliği tanısı alan on iki aylık erkek hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On iki aylık erkek hasta, kusma, yutamama, beslenememe, ek gıdayı reddetme, solukluk ve kilo kaybı, gelişememe yakınmalarıyla getirildi. Özgeçmişinde halen anne sütü almaya devam ettiği ancak ek gıda almayı reddettiği ve aldığı da kustuğu, son 2 ay içerisinde renginin soluklaşarak gittikçe kilo kaybettiği, artık anne sütünü emerken bile yutmada zorlandığı belirtiliyor. Anne-baba arasında akrabalık

yoktu. Annenin ilk gebeliğinden doğan ilk bebekleri idi. Ailenin sosyoekonomik düzeyi düşük, baba işsiz, evleri kirada ve düzenli bir gelirleri yok idi. Beslenme olarak ailede et tüketiminin çok az olduğu belirtildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, soluk, çevreyle ilgisi azalmıştı. Belirgin bir hipotonisi yok idi. Kilosu 8.800 (10-25p), boyu 72 cm (10-25p) ve baş çevresi 45 cm (5-10p) bulundu. Karın muayenesinde organomegalisi yok, diğer fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımında hemoglobin 8.8 gr/dL, lökosit 6500/mm³, Hematokrit %26.2, trombosit 162.000/mm³, MCV 96 fL bulundu. Periferik yaymada hipersegmente (6-7 loblu) polimorfonükleer lökositler izlenen olgunun retikülosit sayısı %1.6 idi. Karaciğer, böbrek fonksiyonları, elektrolitler, demir, ferritin düzeyleri, idrar ve kan aminoasitleri normaldi. Hastanın folik asit düzeyi: 19.4 ng/mL (3-22.4 ng/mL), Vit B12 düzeyi 72 pg/mL (200-1210 pg/mL) bulunurken annenin serum Vit B12 düzeyi 96 pg/ml bulundu. Plazma homosistein düzeyi olgumuzda yüksek (26.8 µmol/L) (normal:<15 µmol/L) bulundu. Hastanın bakılan tam idrar tetkiki normal idi. Hastanın idrar tetkikinde proteinürisi yok idi. Imerslund-Graesbeck sendromundan ayırt etmek için de aile bireylerinin idrar tetkikleri alınarak proteinüri bakıldı ve proteinüri mevcut değildi. Bu bulgularla Vit B12 eksikliği tanısı alan hastaya intramusküler Vit B12 tedavisi başlandı. Tedavide 100 µg/doz bir hafta her gün B12 intramusküler, idamesi için ayda bir yine aynı doz intramusküler tedavi verildi ⁽⁷⁾. Ancak, nütrisyonel eksiklik saptanan olgumuzun diyeti düzenlendi. Anneye B12 eksikliği için tedavi ilgili uzman hekim tarafından başlandı. Beşinci günde bakılan retikülosit sayısının %4'e yükseldiği görüldü. Tedavisi düzenlenerek taburcu edilen hastanın 1 ay sonraki kontrolünde kusmalarının geçtiği, yutma sorunlarının düzeldiği, ek gıdalara başlandığı ve 850 g aldığı, çevreye ilgisinin de arttığı gözlemlendi. Kontrol tetkiklerinde hemoglobin 11 gr/dL, lökosit 9.100/mm³, trombosit 341.000/mm³, Vit B12 düzeyi 529 pg/mL olarak bulundu.

TARTIŞMA

Kobalaminler veya vitamin B12 türevleri sınırlı sayıda enzim tarafından kullanılan kompleks organometalik kofaktörlerdir⁽⁸⁾. Büyüme ve gelişimde önemli yeri olan ve suda çözünür bir vitamin olan B12 vitamini diğer suda çözünür vitaminlerin aksine bitkiler tarafından sentezlenmez. Esas olarak yalnızca bazı bakterilerce de novo üretilir⁽⁹⁾. Hayvansal gıdalardaki B12 vitamininin kaynağı da hayvanların midelerindeki mikroorganizmalar tarafından üretilen ve bağırsakta absorbe edilen B12'dir.

Erken çocukluk çağında, Vitamin B12 eksikliği genellikle vejetaryen beslenen ve vitamin B12 eksikliği olan anneden doğan bebeklerde görülür ve oldukça enderdir. Serum vitamin B12 düzeyi 100 pg/ml'ye kadar düşse de belirgin bir vitamin B12 eksikliği görülmez⁽¹⁰⁾. Gebeliğinde beslenmesi iyi olan annelerin bebeklerinde doğumda ortalama 25 mcg Vit B12 bulunur. Anne sütünde Vit B12 seviyesi düşük olsa da teorik olarak bu depolar birinci yılın sonuna kadar yeterlidir^(11,12). B12 eksikliğinin hematopoetik ve nörolojik etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak, B12 eksikliğinin etkileri bu iki sistemle sınırlı değildir; kardiyovasküler sistem, kemik gelişimi üzerindeki etkileri, embriyoda nöral tüp defektlerindeki rolü son yıllarda dikkat çekmiştir^(13,14). B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık %90'ında nörolojik komplikasyonlar olur. Bazen nörolojik belirtiler B12 eksikliğinin ilk bulgusu olabilir. Nörolojik bulguların patolojik olarak demiyelinizasyonla başladığı ve bunu aksonal dejenerasyon ve sonucunda geri dönüşsüz aksonal ölümün izlediği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Nutrisyonel Vit B12 eksikliği bebeklik döneminde nadir görülür ve olguların çoğunda neden maternal Vit B12 seviyelerinin düşük olmasıdır. Klinik bulgu ve semptomlarda tedavi sonrasında iyileşme görülse de eksikliğin derecesi ve süresine bağlı olarak kalıcı nörolojik sekeller bildirilmiştir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi Vit B12 eksikliğinin uzun dönem prognozunda çok önemlidir⁽¹⁶⁾.

Disfaji etiyojisinde, primer motilite bozuklukla-

rı ve trakeaosefageal fistül, akalazyza, nörolojik hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, genetik hastalıklar gibi sekonder birçok hastalık vardır. Disfajili bir hastada en sık başvuru nedeni beslenme veya solunum güçlüğü olup, büyüme geriliği, kilo kaybı ve nazal reflü sorunlarıyla getirilebilir.

Mevcut çalışmalar insan metabolizmasında sınırlı sayıda enzimin kofaktörü olarak işlev gören B12 vitamini eksikliğinde SSS'nin tüm yapıtaşlarının direkt veya indirekt olarak etkilendiğini ve bu etkileneceye neden olan olaylar zincirinin hâlâ çok kesin olmadığını göstermektedir. Bu etkisi çeşitli madde birikimlerinin yarattığı toksik etkiler yanı sıra nörotrofik faktörlerin işlevlerindeki değişiklik aracılığı ile ya da her iki mekanizma ile olabilir. Bu bağlamda B12 vitamini nöroprotektif mekanizmalar ile hasarlandırıcı mekanizmalar arasında dayanak görevi yürüten bir molekül olarak tanımlanmıştır⁽¹⁷⁾. Son yıllarda hücrel kobalamin metabolizması bozukluklarına neden olan sekiz farklı gen tanımlanmıştır^(18,19). B12 vitamini-ilişkili genlerdeki polimorfizmler B12 vitamin düzeylerini belirlemede ve vitamin eksikliğine yatkınlıkta önemli rol oynayabilir⁽²⁰⁾.

B12 eksikliğinin en sık nedeni, besin-B12 malabsorpsiyonu ve pernisiyöz anemidir^(21,22). Çalışmalarda besin-B12 malabsorpsiyonu B12 eksikliği olan yaşlılarda %60-70, pernisiyöz anemi ise %15-20 oranında neden olarak saptanmıştır⁽²³⁾. Besin-B12 malabsorpsiyonun primer nedeni atrofik gastrittir. Altmış beş-75 yaş aralığında atrofik gastrit sıklığı %33 iken, 80 yaş ve üzerinde bu oran %40'a çıkmaktadır. Besin-B12 malabsorpsiyonun diğer nedenleri ise; kronik *Helicobacter pylori* taşıyıcılığı, intestinal mikrobiyal çoğalma ve uzun süre biguanid (metformin), antiasit, proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı, kronik alkolizm, gastrektomi, ekzokrin pankreas yetmezliği ve Sjögren sendromudur. Pernisiyöz anemi de, B12 eksikliğinin diğer sık nedenlerinden birisidir. Vitamin B12 eksikliğinin diğer nedenleri arasında diyetle eksiklik (<%5) ve herediter kobalamin metabolizma hastalıkları (<%1) yer almaktadır⁽²¹⁾.

Annenin serum B12 vitamini düzeyi de düşük idi.

Ailenin beslenme durumu ve sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasının bunda etken olduğu düşünülmektedir.

Bu olgu dolayısıyla beslenme güçlüğü olan infantlarda vitamin B12 eksikliği olabileceği vurgulanmak istendi. Vitamin B12 verilmesi, eksikliğinin tedaviye dramatik yanıt vermesi ve kalıcı nörolojik hasarların önlenmesi nedeniyle önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician [Review]. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.12.1289> PMID:10386505
2. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE et al. Vitamin B 12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1013-19. PMID:7572725
3. Bay A, Oner AF, Nalbantoglu O, Demirtas M, Acikgoz M. Megaloblastik Anemili 45 Olgunun Klinik ve Hematolojik Yönden Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2006;13(2):46-48.
4. Koç A. Çocukluk çağında B 12 vitamin eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:16-27.
5. Wright C, Birks E. Risk factors for failure to thrive: a population-based survey. *Child Care Health Dev* 2000;26:5-16. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2214.2000.00135.x>
6. Temizel INS. İştahsız Çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:176-181.
7. Baytan B, Özdemir Ö, Erdemir G, Güneş A. Çocukluk çağında Vitamin B12 eksikliği klinik bulgular ve tedavi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;33(2):61-64.
8. Kumar SS, Chouhan RS, Thaku MS. Trends in analysis of vitamin B12. *Analytical Biochem* 2010;398:139-149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2009.06.041> PMID:19932677
9. Banerjee R. B12 trafficking in mammals: a case for coenzyme escort service. *ACS Chem Biol* 2006;1:149-159. <http://dx.doi.org/10.1021/cb6001174> PMID:17163662
10. Cikota RJL, Steegers-theunissen RPM, Thomas CMG, Haggard ME. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr* 2001;85:49-58. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN2000209>
11. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138:7-10. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.112160> PMID:11148506
12. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. In *Nutrient regulation during pregnancy. Lactation, and infant Growth*. New York: Plenum Press 1994; 173-86.
13. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:24-27. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e328333d157> PMID:19904199
14. Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 2009;89:697-701. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26947B> PMID:19116334
15. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 15th ed. New-York:McGraw-Hill 2001; 674-680.
16. Kuhne T, Bulb R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to B12 deficiency. *Eur J Pediatr* 1991;150:205-8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01963568>
17. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88:203-220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.004> PMID:19394404
18. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. The tinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. *Curr Opin Chem Biol* 2009;13:484-491. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.07.007> PMID:19665918
19. Gailus S, Höhne W, Gasnier B, Nürnberg P, Fowler B, Rutsch F. Insights into lysosomal cobalamin trafficking: lessons learned from cblF disease. *J Mol Med* 2010;88:459-466. <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-010-0601-x> PMID:20174775
20. Miller JW, Ramos MI, Garrod MG, Flynn MA, Green R. Transcobalamin II G7775 polymorphism and indices of vitamin B12 status in healthy older adults. *Blood* 2002;100:718-720. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-01-0209> PMID:12091374
21. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE. Vitamin B12 deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171(3):251-9. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1031155> PMID:15289425 PMID:490077
22. Koc A, Kocyigit A, Soran M. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr* 2006;45:291-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-006-0598-7> PMID:16601915
23. Andres E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E. Food-cobalamin malabsorption in elderly patient: Clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005;118(10):1154-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.026> PMID:16194648