



B12 Eksikliğine Bağlı Ensefalopati

Gülhan Ertan Akan¹, Nurcan Ertan²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Vitamin B12 eksikliğinde klinik bulgular
- Vitamin B12 eksikliği nörotoksisite mekanizmaları
- Vitamin B12 eksikliğinde beyin ve spinal kord nörogörüntüleme bulguları

Ertan Akan G, Ertan N. B12 Eksikliğine Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):67-72.

ÖZ

Vitamin B12, eritropoez, miyelin formasyonu ve biyokimyasal metabolizma için gerekli bir vitamindir. Eksikliğinde beyin, optik sinirler, periferik sinirler ve spinal kord etkilenebilir. Beyin ve özellikle spinal kordda oluşan demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonun, hastalarda non-spesifik semptomlara yol açabilmesi nedeniyle vitamin B12 eksikliğinde beyinde ve spinal kordda görülebilen tipik "manyetik rezonans görüntüleme" bulgularının bilinmesi erken tanı ve böylece kalıcı hasarları önleyebilmek adına oldukça önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, subakut kombine dejenerasyon, vitamin B12 eksikliği

GİRİŞ

Vitamin B12 (kobalamin) eritropoez, miyelin formasyonu ve biyokimyasal metabolizma için gerekli, suda eriyen, hayvansal gıdalarda bulunan bir vitamindir. **Vitamin B12 eksikliği hematolojik, gastrointestinal, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklara yol açar. Beyin, optik sinirler, periferik sinirler ve spinal kord etkililer. Vitamin B12 eksikliğine bağlı en sık nörolojik bulgu santral sinir sisteminin dejeneratif hastalığı olan spinal kordun subakut kombine dejenerasyonudur (SKD) [1].**

Patofizyoloji

Vitamin B12 eksikliğinde, patolojik çalışmalarda spinal kordda multifokal demiyelinizasyon, posterior, lateral ve daha nadir olarak anterior kordda vakuolar lezyonlar gösterilmiştir. Demiyelinizasyon dorsal ve lateral kordda yamasal plaklar olarak başlar ve bu traktlarda Wallerian dejenerasyon olabilir [2].

Demiyelinizasyonun neden bazı traktusları özel olarak etkilediği, nörotoksisite mekanizmalarının nasıl işlediği halen tam olarak bilinmemektedir. Yağ asidi metabolizmasında metilmalonil KoA'nın, süksinil KoA'ya dönüşümü basamağında gerekli olan kobalamin eksikli-

¹İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

✉ Gülhan Ertan Akan • gulhan.ertan@medipol.edu.tr

ğinde, artan metilmalonil KoA ile prekürsörleri ve oluşan anormal yağ asitleri miyelin integritesini bozmaktadır. Bir diğer mekanizma homosisteinin metiyonine dönüşüm basamağında kofaktör olan kobalamin eksikliğinde santral sinir sistemi miyelini için gerekli lipid sentezi aksar ve böylece demiyelinizasyon oluşur. Demiyelinizasyona katkıda bulunan bir diğer mekanizma vitamin B12 eksikliğinde laktat artışı, nörotoksik sitokin olan tümör nekroz faktör- α aşırı yapımı ve nörotropik sitokinlerden interlökin-6 ve epidermal growth faktör miktarında azalmadır [3, 4].

Etiyoloji

Etiyolojik faktörler arasında vitamin B12'nin yetersiz alımı; özellikle sıkı vejetaryenlerde, aşırı alkol tüketimi, otoimmün nedeni; intrinsik faktör yetersizliğiyle vitamin B12'nin terminal ileumdan absorpsiyonunda bozulmasına neden olan pernisiyöz anemi, terminal ileumda malabsorpsiyona neden olan; Crohn hastalığı, enfeksiyon, ileum rezeksiyonu, genetik faktörlerden transkobalamin 2 yetmezliği, metformin, proton pompa inhibitörü vb. ilaç kullanımı, nitröz oksite (inaktif kobalamin oluşumuna neden olarak) maruz kalma gibi pek çok durum mevcuttur [5, 6].

Klinik Özellikler

Vitamin B12 eksikliğinde anemi en erken bulgu olup nörolojik semptomlar anemi ortaya çıktıktan sonra geç dönem bulguları olarak görülür.

Vitamin B12 eksikliğine bağlı beyin tutulumu SKD'ye kıyasla çok daha nadir görülür. Özellikle infantlar ve daha az oranda erişkinlerde serebral atrofi ve beyaz cevher lezyonları görülebilmektedir. Erişkinlerde vitamin B12 eksikliği ile serebral infarkt, beyin atrofi ve sonucunda kognitif bozulmayı ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [7, 8]. Nörolojik bulgular nöropati, miyelopati, demans, nöropsikiyatrik semptomlar; hafızada azalma, kişilik değişikliklerinden deliryum ve komaya varan geniş bir skaladadır [1]. Pediatrik hastalarda ise nörolojik bulgular

daha farklı olup infantlarda en sık hipotoni ve nörogelişimsel gecikme görülür. Daha büyük grupta çocuk hastalarda senkop, ataksi, konvülsiyon, görme kaybı, nöropati ve tremor görülebilir. Bazı çalışmalarda epilepsi ile vitamin B12 eksikliği arasında ilişki bildirilmiş, infantil spazm tedavisinde vitamin B12 kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir [9].

Vitamin B12 eksikliğinin en sık klinik prezentasyonu olan SKD, dorsal kord, lateral kortikospinal traktus ve bazende lateral spinotalamik traktus disfonksiyonuna bağlıdır. Klinik olarak el ve ayaklarda parestezilerle başlar. Güçsüzlük ve ataksi tabloya eklenir. Tedavi edilmezse ataksik paraplejiye ilerleyebilir. Sonrasında mental yavaşlama, konfüzyon, depresyon gibi serebral bulgular ortaya çıkar. SKD, servikal ve torakal posterior ile lateral kordun beyaz cevherini tutar. Hasarlanmış beyaz cevherde inen yollarda miyelin kılıfı dejenerasyonu ve aksonal kayıp gözlenmektedir. Posterior kordun etkilenmesi parestezi, pozisyon kaybı, vibrasyon kaybı, ataksi ve lateral kordun etkilenmesiyle spastisite, hiperrefleksi, pozitif babinski görülebilir [2].

RADYOLOJİK BULGULAR

Vitamin B12 eksikliğine bağlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin bulguları nadir olmakla beraber özellikle infantlarda diffüz ya da fokal atrofi, korpus kallozumda incelleme, miyelinyasyonda gecikme görülebilir. Bu bulgular tedavi sonrasında bir miktar gerileyebilir. Erişkinlerde ise serebral atrofiye ek olarak derin ve periventriküler beyaz cevherde yaygın hipertansiteler görülebilmektedir. Optik atrofi de nadiren görülebilir [4].

Spinal kord tutulumunda ise SKD hastalarının büyük çoğunluğunda MRG'nin normal olduğu akıldadır. Literatürde SKD hastalarının sadece %11,1-36,7'sinde MRG'de patolojik bulgu olduğu bildirilmiştir [10]. MRG'de bulgu saptanan hastalarda sıklıkla alt servikal ve üst/orta torasik seviyede posterior ve lateral kordda ve bazen medullada miyelopatik sinyal görüle-

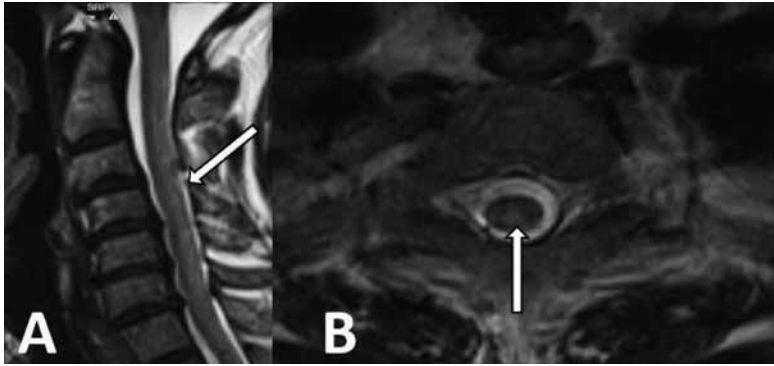
bilir. Bu sinyal değişikliği T2A sekansta hiperintensite iken, T1A sekansta genellikle normal sinyal intensitesindedir. Kontrastlanma beklenmez fakat çok silik kontrastlanma görülebilir.

T2A sekansta izlenen bu miyelopatik sinyalin tipik şekilleri mevcut olup en sık görüleni “*inverted V sign*” ya da “*inverted rabbit ears sign*” olarak da isimlendirilen ters V şekilli sinyaldir (Resim 1). Daha nadir olarak diğer bir tipik sinyal “*dot sign*” ya da *pair of binoculars sign* (dambıl ya da dürbün) olarak tanımlanmış izole posterior kord tutulumunu gösteren çift nokta şeklinde görülebilmektedir (Resim 2) [11]. Yakın zamanlı tanımlanmış “*three-point sign*” lateral kordda simetrik çift sinyal ve santral kesimde posterior kordda nokta şeklinde sinyal görülebilmektedir [12].

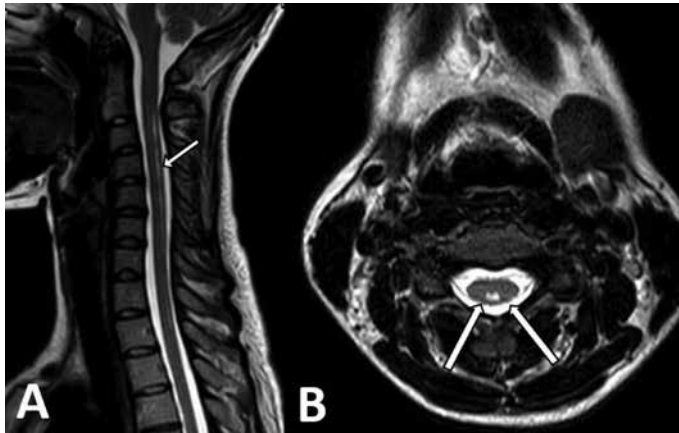
Anterior kordda tutulum nadiren olabilmektedir [13]. Difüzyon ve ADC sekansta lateral ve posterior kordda simetrik difüzyon kısıtlılığı görülebilmekte ve bu miyelin içinde ödemi göstermektedir. Spinal kordun beyaz cevherinde miyelin içi ödem, deneysel modellerde SKD'nin işareti kabul edilir [13].

TANI

Vitamin B12'nin 2,4 mg/gün alınması önerilmektedir. Tanı serumda vitamin B12 düzeylerinde azalma ile konur. SKD'de serum vitamin B12 düzeyleri normal, sınırda ya da düşük olabilmektedir. Eğer vitamin B12 seviyeleri sınırdaysa serumda homosistein ve metilmalo-



Resim 1. Spinal manyetik rezonans görüntüleme sagittal T2A (A) kesitlerde servikal posterior kordda vertikal hiperintensite ve aksiyel T2A (B) kesitlerde posterior kolonda ters V ya da “*inverted V sign*” izlenmektedir.



Resim 2. Spinal manyetik rezonans görüntüleme sagittal T2A (A) kesitlerde serviko-toraksik posterior kordda hiperintensite ve aksiyel T2A (B) kesitlerde posterior kordda çift nokta şeklinde “*dot sign*” ya da “*pair of binoculars sign*” görülmektedir.

nik asit seviyelerinde artış ile tanı konulabilir [1].

SKD, ayırıcı tanısında intramedüller lezyon oluşturan çoğu hastalık olduğundan oldukça geniş bir liste mevcuttur. Ayırıcı tanıda multipl skleroz, nöromyelitis optika gibi diğer dejeneratif hastalıklar, enfeksiyöz ve inflamatuvar nedenler, edinsel bakır eksikliği miyelopatisi, vitamin E eksikliği gibi diğer toksik ve metabolik nedenler ile spinal tümörler gibi pek çok hastalık yer almaktadır. SKD'nin özellikle posterior ve lateral kordda tipik şekilli ve uzun segment tutulumu, diğer demiyelinizan lezyonlarda görülen sıklıkla iki vertebra uzunluğunu geçmeyen tutulundan ayırmada önemlidir. SKD'de sıklıkla T2A sekansta hiperintens sinyal izlenirken, T1A sekansta normal özelliktedir. Spinal tümörlerden ayırımındaysa SKD lezyonlarının ekspansiyon az ya da hiç oluşturmaması ve az ya da hiç kontrastlanmaması önemlidir. Bakır eksikliği ya da vitamin E eksikliğinde benzer şekilde bilateral dorsal kord lezyonları görülebilir. Bakır eksikliğinde özellikle santral spinal kord etkilendiğinde ayırım sağlanabilir [13]. Anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda şüphesiz büyük katkı sağlar.

TEDAVİ

Spinal kordun SKD'si tedavi edilebilir ve semptomları potansiyel olarak gerileyebilir bir hastalıktır. Vitamin B12 eksikliğinin tedavisinde günlük yada aylık intramüsküler enjeksiyon yapılır [1]. Semptomların gerilemesi hastalığın süresi ve ciddiyeti ile ters orantılı olduğu için erken tanı oldukça önem taşır.

Kaynaklar

- [1]. Ralapanawa DM, Jayawickreme KP, Ekanayake EM, Jayalath WA. B12 deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia. *BMC Res Notes* 2015; 8: 458. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Ravina B, Loevner LA, Bank W. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case of reversible cervical myelopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 863-5. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250-5. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Ozyurek H, Ceyhan M, Ince H, Aydın OF. Vitamin B12 deficiency as a treatable cause of severe brain atrophy. *Neurology Asia* 2021; 26: 187-91. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5: 4521-39. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr* 2018; 9: 511S-8S. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 196-201. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, Decarli C, Evans DA, et al. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination. *Neurology* 2011; 77: 1276-82. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat* 2019; 58: 295-302. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, Gupta PK, Roy B, Gupta RK. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B12 deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Sci* 2014; 342: 162-6. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Garg D, George JA, Dhamija RK. Of dots and levels: a case of partial subacute combined degeneration. *Trop Doct* 2020; 50: 367-8. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Zhang HN, Wang L, Sun L, Yang Y. Three-point sign in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11620. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Goodman BP, Chong BW, Patel AC, Fletcher GP, Smith BE. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B12 deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 2112-4. [\[CrossRef\]](#)

Eđitici Noktalar

Sayfa 67

Vitamin B12 eksikliği hematolojik, gastrointestinal, psikiyatrik ve n6rolojik hastalıklara yol a4ar. Beyin, optik sinirler, periferik sinirler ve spinal kordu etkiler. Vitamin B12 eksikliğine bağlı en sık n6rolojik bulgu santral sinir sisteminin dejeneratif hastalığı olan spinal kordun subakut kombine dejenerasyonudur (SKD).

Sayfa 68

Vitamin B12 eksikliğine bağlı manyetik rezonans g6r6nt6lemede (MRG) beyin bulguları nadir olmakla beraber 6zellikle infantlarda diff6z ya da fokal atrofi, korpus kallozumda incelme, miyelinsiyonda gecikme g6r6lebilir.

Sayfa 68

Spinal kord tutulumunda ise SKD hastalarının b6y6k 4oğunluğunda MRG'nin normal olduğu akıldada tutulmalıdır.

Sayfa 68

MRG'de bulgu saptanan hastalarda sıklıkla alt servikal ve 6st/orta torasik seviyede posterior ve lateral kordda ve bazen medullada miyelopatik sinyal g6r6lebilir. Bu sinyal değişikliği T2A sekansta hiperintens iken, T1A sekansta genellikle normal sinyal intensitesindedir. Kontrastlanma beklenmez fakat 4ok silik kontrastlanma g6r6lebilir.

Sayfa 69

T2A sekansta izlenen bu miyelopatik sinyalin tipik şekilleri mevcut olup en sık g6r6leni “*inverted V sign*” ya da “*inverted rabbit ears sign*” olarak da isimlendirilen ters V şekilli sinyaldir. Daha nadir olarak diğer bir tipik sinyal “*dot sign*” ya da *pair of binoculars sign* (dambıl ya da d6rb6n) olarak tanımlanmış izole posterior kord tutulumunu g6steren 4ift nokta şeklinde g6r6lebilmektedir. Yakın zamanlı tanımlanmış “*three-point sign*” lateral kordda simetrik 4ift sinyal ve santral kesimde posterior kordda nokta şeklinde sinyal g6r6lebilmektedir.

Çalışma Soruları

1. Vitamin B12 eksikliği ile ilgili verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?
 - a. İnfantlardaki en sık bulgusu hipotoni ve nörogelişimsel gecikmedir.
 - b. Beyin tutulumu spinal kord tutulumuna göre daha nadir görülür.
 - c. Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik semptomlar en erken bulgulardır.
 - d. En sık nörolojik bulgu spinal kordun subakut kombine dejenerasyonudur.
 - e. İleum rezeksiyonu vitamin B12 eksikliğine sebep olabilir.
2. Aşağıdakilerden hangisinde pediatrik ve erişkin hastalarda vitamin B12 eksikliğinin radyolojik bulguları ile ilgili yanlıştır?
 - a. Diffüz ya da fokal beyin atrofisi
 - b. Korpus kallozumda kalınlaşma
 - c. Miyelinasyonda gecikme
 - d. Derin ve periventriküler beyaz cevherde yaygın hiperintensiteler
 - e. Optik atrofi
3. Aşağıdakilerden hangisi B12 eksikliğinde spinal kord tutulumunun MRG bulguları ile ilgili yanlıştır?
 - a. Servikal ve torasik seviyede posterior ve lateral kordda miyelopatik sinyal görülebilir.
 - b. Spinal kordun subakut kombine dejenerasyonunda MRG'nin normal olması tanıyı ekarte ettirir.
 - c. Anterior kord tutulumu nadir olarak görülebilir.
 - d. Kontrastlanma nadiren olabilir.
 - e. T2A sekansta ters V şekilli sinyal en sık görülür.
4. Aşağıdakilerden hangisi kobalamin eksikliği etiyojisinde yer almaz?
 - a. Nitröz oksit toksisitesi
 - b. Kusma
 - c. Enfeksiyon
 - d. Crohn hastalığı
 - e. Proton pompa inhibitörü
5. Aşağıdakilerden hangisi B12 eksikliğinde görülen demiyelinizasyona katkıda bulunmaz?
 - a. Metiyonin sentez eksikliği
 - b. Laktat artışı
 - c. TNF- α yapımında artış
 - d. IL-6 miktarında azalma
 - e. Metil malonil KoA miktarında azalma