

B₁₂ VİTAMİN EKSİKLİĞİNDE KLİNİK, SEP VE DİĞER NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRMELER

Clinical, SEP and other neurophysiological evaluations of vitamin B₁₂ deficiency

Abdullah Talashoğlu¹, Handan Turan², Fehim Arman³

Özet: B₁₂ vitamin eksikliğinde nöropati bulgularıyla periferik sinir sistemine, miyelopati, optik atrofi ve demansla santral sinir sistemine ait belirtiler görülür. B₁₂ vitamin eksikliği saptanan hastalarda yapılan, uyarılmış potansiyellerde ve duyuşsal ve motor sinir ileti çalışmalarında visüel, işitsel, spinal kord ve periferik sinirlere ait anormallikler görülmüştür. Bu çalışmamızda klinik belirtilerle gelen ve düşük B₁₂ vitamin düzeyleri saptadığımız 10'u erkek 7'si kadın toplam 17 hastada somatosensoryel uyarılma potansiyelleri (SEP) ve motor ve duyuşsal sinir çalışmaları yaptık. Sonuçları 3 erkek ve 7 kadından oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdık. Sonuçta; hasta ve kontrol gruplarından elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizleri sonucunda motor sinir çalışmalarında anlamlı fark saptanamaz iken, duyuşsal sinir iletim hızı ve amplitüdü ile SEP'te hasta grubunda, kontrol grubuna göre oldukça anlamlı farklılık tesbit ettik.

Anahtar Kelimeler: B₁₂ vitamin eksikliği, Somatosensoryel uyarılma potansiyeli, Nöropati

Summary: Vitamin B₁₂ deficiency is manifested in the peripheral nervous system by the symptoms of neuropathy and in the central nervous system by myelopathy, optic atrophy and dementia. Visual, auditory, spinal cord and peripheral nervous system abnormalities were determined with evoked potentials, sensory and motor nerve conduction studies in vitamin B₁₂ deficient patients. In this study, we performed somatosensory evoked potentials (SEP) and motor and sensory electroneurography studies in 17 patients, 10 male and 7 female admitting to the neurology clinic with clinical symptoms and low level vitamin B₁₂. We compared the results with the control group consisting of 3 male and 7 female patients. The statistical analysis of the data obtained from the patient and control groups revealed no significant difference, whereas SEP latencies and sural sensory nerve conduction velocity and amplitudes data revealed a remarkable difference.

Key Words: Vitamin B₁₂ deficiency, Somatosensory evoked potential, Neuropathy

B₁₂ vitamin (kobalamin) eksikliği sonucunda pernisiyöz anemi olsun veya olmasın ortaya çıkan nörolojik bozukluklar uzun bir süreden beri bilinmektedir. B₁₂ vitamin eksikliğinde ortaya çıkan bu nörolojik bozuklukların temelinde kobalamin'in ko-faktör olarak yer aldığı enzim fonksiyonlarının etkilendiği ileri sürülmektedir. Kobalamin methylmalonyl CoA (MMCoA) ve methionine synthetase (MS) enzimlerinin normal fonksiyonları için gereklidir. Kobalamin nöropatisinde bu enzim fonksiyonlarının aksaması, kısa ve uzun zincirli anormal yağ asitlerinin oluşmasına yol açar. Normalde miyelinin oluşması için spesifik yağ asitle-

rine ihtiyaç varken, oluşan bu anormal yağ asitleri sinir dokusunun membran lipitlerinde birikerek normal yağ asitlerinin yerini alır. Bu durum miyelin bütünlüğünde bozulma ve demiyelinizasyonla sonuçlanır. Bütün bu olaylar sonucunda sinir sisteminin birçok bölümünde fonksiyon bozuklukları görülür (1).

B₁₂ vitamin eksikliği sonucunda en ciddi ve en sık etkilenen sinir sistemi bölümü spinal kordun posterior ve lateral kolonu, periferik sinirler ve subkortikal beyaz cevherdir (2-4).

Miyelin kılıfta şişme ile başlayan demiyelinizasyon, miyelin yıkımı ve aksonal bozulmayla devam ederek spinal kordun vakuoler görünüm almasına neden olmaktadır (1). B₁₂ vitamin eksikliğine

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Nöroloji. Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Prof.Dr.³.

Geliş tarihi : 27 Şubat 1995

bağlı bütün bu patolojik gelişim sonucunda klinikte en sık ve en erken görülen nörolojik semptom parestezidir. Nörolojik belirtilere sahip vakaların % 70'inden daha fazlasında görülür. Parestezi tipik olarak bilateral yalnızca ayaklarda veya el ve ayaklarda karıncalanma ve uyuşma şeklindedir. Parestezi dışında periferik nöropatiyi gösteren; bilateral distal yüzeysel duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde kayıp veya azalma ve ekstremitelerde distalinde atrofi ve güçsüzlük, miyelopatiyi gösteren; spastisite, ekstansör plantar cevaplar, hiperrefleksi, derin duyu bozuklukları, postural hipotansiyon, üriner veya rektal inkontinans, mental durum değişikliklerini gösteren dikkat ve hafıza bozuklukları, entelektüel bozukluklar, davranış değişiklikleri, optik nöropatiyi gösteren; optik atrofi ve visüel bozukluklar diğer klinik belirtileri oluşturur (1-3,5-15).

Sinir sistemi dışındaki belirgin semptom ve bulgular iştahsızlık, dispepsi ve glossittir.

B₁₂ vitamin eksikliğine bağlı, belirgin nörolojik defisiti bulunan hastalarda vizüel uyarılma potansiyelleri (VER), işitsel uyarılma potansiyelleri (ERA), SEP ve periferik sinir çalışmaları gibi elektrofizyolojik çalışmalarla, santral ve periferik sinir yapılarına ait anormalliklerin gösterilebilmesinin yanısıra, klinik olarak belirgin nörolojik anormalliği olmayan vakalarda da, bahsedilen bu elektrofizyolojik çalışmalarla sinir sistemine ait bozukluklar gösterilmiştir (2,4,5,8,11-13,16,17).

Bizler de bu çalışmamızda klinik olarak nöropati ve miyelopati bulgularıyla gelen, B₁₂ vitamin düzeyleri düşük bulunan ve uygun testlerle diğer nöropati etkenleri ekarte edilen hastalarda SEP, periferik motor ve duyuusal sinir çalışmaları yaparak, sinir sisteminin çeşitli bölümlerinde etkilenmenin olup olmadığını araştırdık.

HASTALAR VE METODLAR

Klinik olarak miyelopati ve/veya nöropati bulgularıyla kliniğimize başvuran ve serum Kobalamin'in seviyeleri düşük bulunan, 20-46 yaşları arasında (ort.yaş 44.1± 15.5) 10'u erkek, 7'si kadın toplam 17 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan 17 hastanın nörolojik muayene-

sinde 6 hastada nöropati bulguları, 7 hastada nöropati ve miyelopati bulguları, 1 hastada ise miyelopati bulguları tesbit edildi. Üç hastada ise nörolojik muayenede belirgin anormallik bulunmamasına rağmen, özellikle geceleri artan, ekstremitelerde uçuşlarında parestezi şikayeti mevcuttu. Bir hastamızda nöropati/miyelopati bulgularına ilave olarak uygunsuz affekt ve konuşma bozukluğu tesbit edildi (Tablo I). Tüm hastalara uygulanan Mini Mental State (MMS) testi normal olarak tesbit edildi.

Normal serum seviyeleri 200-220 pg/ml üzerinde (200-1000 pg/ml, 220<pg/ml) kabul edilen serum kobalamin düzeyleri (3,5,6,14,15) RIA (Radioimmunoassay) metodu ile DPC (Diagnostic production system, USA) kiti kullanılarak hastanemiz laboratuvarında tayin edildi. 200 pg/ml ve altındaki serum kobalamin seviyesine sahip hastalar çalışmaya alındı. Bir hastamızda serum kobalamin seviyesi 251 pg/ml bulunmasına rağmen, belirgin nöropati bulguları mevcut olduğundan hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubundaki kobalamin düzeyleri 42.62-251.41 pg/ml (138.5±53.9) arasında değişmekteydi. Hastaların hepsinde serum folat düzeyleri normaldi. Hastaların hiçbirinde gastrik ve ileal rezeksiyon, beslenme bozukluğu, alkol alımı, diabetes mellitus öyküsü yoktu.

Hastaların hematolojik değerlendirmelerinde bir hastada miyeloblastik anemi tesbit edildi.

Elektrofizyolojik test olarak hastalara median SEP, median motor sinir ve sural sensoriyal sinir ileti çalışmaları yapıldı.

Median sinir servikal SEP kayıtları için aktif elektrot 5. servikal spinöz çıkıntı üzerine, referans elektrot ise Fz'ye yerleştirildi. Kortikal SEP kayıtları için ise aktif elektrot kontrateral hemisferde parietal lobta ele uyan bölge üzerine (C3 veya C4'ün 2 cm arkasına), referans elektrotlar ise Fz'ye yerleştirildi. Stimulasyon, median sinir yüzeysel bar elektrotlarla bilekten uyarılarak yapıldı.

Median sinir servikal ve kortikal SEP kayıtlarında N14 ve N20 potansiyelleri elde edilerek bu potansiyellerin latans, amplitüd ve N14-N20 intervalleri ölçüldü.

Elektronörografi çalışmalarından median motor ve sural sensoriyal sinir amplitüd, latans ve ileti hızları standart teknikler kullanılarak tesbit edildi. Ancak 2 hasta ve bir kontrol deneğinde sural sinir uyarılamadı.

Hastalarımızdan elde edilen bu sonuçları herhangi bir hastalığı olmayan 23-46 yaşları arasında (ort.yaş 34.3±8.3) 3'ü erkek 7'si kadın 10 kontrol deneğimizden elde ettiğimiz değerlerle karşılaştırdık. İstatistiksel analizler için Student-t testi kullanıldı.

Tablo I. Hastalarda tesbit edilen nöropati/miyelopati bulguları

Sendrom	Bulgular
Periferik nöropati	<ul style="list-style-type: none">• Her iki alt ekstremitede distalde hipoestezi• Her iki alt ve üst ekstremitede distalde hipoestezi• Bilateral alt ekstremitede derin tendon reflekslerinde kayıp• Bilateral düşük ayak
Nöropati ve miyelopati duyu bozuklukları	<ul style="list-style-type: none">• Her iki alt ekstremitede vibrasyon duyusunda belirgin olmak üzere derin• İdrar inkontinansı
Miyelopati	<ul style="list-style-type: none">• Alt ekstremitede hiperaktif derin tendon refleksleri• Alt ve üst ekstremitede patolojik refleksler (Babinski, Hoffman ve Aşil klonusu)
Affektivitede bozukluk ve disfazi	

Tablo II. Hasta ve kontrol gruplarında median SEP ve periferik sinir değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		t	p
	n	X ± Sx	n	X ± Sx		
Median SEP N ₁₄ latansı	16	13.40 ± 0.25	9	12.04 ± 0.23	3.56	< 0.01
Median SEP N ₂₀ latansı	16	18.59 ± 0.33	9	17.09 ± 0.37	2.85	< 0.01
Median SEP N ₁₄ amplitüdü	16	2.52 ± 0.27	9	2.70 ± 0.21	0.45	> 0.05
Median sinirSEP amplitüdü	16	2.88 ± 0.29	9	2.42 ± 0.24	1.07	> 0.05
Median SEP N ₁₄ -N ₂₀ interpike latansı	16	5.31 ± 0.33	9	4.98 ± 0.29	0.66	> 0.05
Sural sinir iletim hızı	15	56.90 ± 2.51	9	69.00 ± 68	3.09	< 0.01
Sural sinir amplitüdü	15	2.25 ± 0.28	9	3.84 ± 0.32	3.60	< 0.01
Median sinir ileti hızı	10	57.50 ± 1.81	10	58.35 ± 0.26	0.26	> 0.05
Median sinir amplitüdü	10	12.40 ± 0.54	10	12.60 ± 0.49	0.27	> 0.05

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarında median SEP kayıtlarından elde edilen N14 ve N20 potansiyellerinin karşılaştırılmasında bu potansiyellerin latanslarında gruplar arasında anlamlı farklılık olmasına karşılık, beyin sapı ile korteks arasındaki iletiyi gösteren N14-N20 interpike latansları arasında önemli farklılık tesbit edilemedi (Tablo II). Sensoriyal ve motor ileti çalışmalarında, sural sinir iletim hızı ve amplitüdü hasta grubunda kontrollere göre oldukça anlamlı bulunurken median sinir motor ileti hızı ve amplitüdüleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi (Tablo II).

TARTIŞMA

Spinal kordun posterior ve lateral kolonları, periferik sinirler ve subkortikal beyaz cevher, B₁₂ vitamin eksikliğinden en sık etkilenen sinir sistemi bölümleridir. B₁₂ vitamin eksikliği sonucunda miyelin kılıfta şişme ile başlayan demiyelinizasyon miyelin yıkımı ve aksonal bozulmayla devam eder (2). Klinik belirtilerden de sorumlu olan bu demiyelinizasyon ve aksonopatiyi ortaya koymada birçok çalışmada uyarılma potansiyelleri motor ve sensoriyal ileti çalışmaları yapılmıştır (2,4-6,8).

Abarbanel ve arkadaşlarının (6) yaptıkları bir çalışmada B₁₂ vitamin eksikliği bulunan hastalarda motor ve sensoriyal sinir ileti hızlarında orta derecede azalma tesbit edilmiştir. Tomoda ve arkadaşları (4) ise yaptıkları çalışmada periferik sinir ileti çalışmalarında sensoriyal ve motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde ve ileti hızlarında azalma olduğunu, bu azalmanın B₁₂ tedavisinden sonra bile devam ettiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmacılar median SEP değerlerinin B₁₂ tedavisinden önce ve sonra normal olduğunu tesbit etmişlerdir.

Zegers ve arkadaşları (2) ise median SEP çalışmaları sonucunda santral ileti zamanını gösteren N14-N20 intervalinde uzamanın olduğunu bildirmişlerdir. Heaton ve arkadaşları (3) 10 hastada yaptıkları bir çalışmada, median SEP'in kortikal komponentlerinin latanslarında orta derecede gecikme olduğunu tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada senso-

riyal ve motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde düşme tesbit ederken, sadece sensoriyal ileti hızında sınırda bir azalmanın olduğunu motor ileti hızının normal olduğunu belirtmişlerdir.

Median SEP anormallikleri konusunda benzer sonuçlar Karnaze ve arkadaşlarının (8) ve Jones ve arkadaşlarının (16) yaptıkları çalışmalarda ortaya konmuştur. Her iki çalışmada da median SEP'te santral iletim zamanında yavaşlama tesbit etmişlerdir. Jones ve arkadaşları B₁₂ vitamin tedavisinden sonra iki vakada SEP anormalliklerinin düzelleme gösterdiğini saptamışlardır.

Steiner ve arkadaşları ise B₁₂ vitamin eksikliğinde sensoriyal sinir iletim hızında ciddi azalmalar tesbit etmişlerdir.

Bizde çalışmamızda hasta grubunda sural sinir ileti hızları ve amplitüdülerinde belirgin azalma tesbit ederken, median motor iletim hızlarında ve amplitüdülerinde belirgin değişiklik tesbit edemedik. Birçok çalışmada da ortaya konduğu gibi bizim çalışmamızda B₁₂ vitamin eksikliğine bağlı gelişen nöropatinin sensoriyal lifleri daha fazla etkilediğini tesbit ettik. Ancak diğer çalışmalarda genelde duysal sinirlerde demiyelinizasyonu gösteren ileti hızlarında azalma tesbit edilirken, bizler hem demiyelinizasyonu hem de aksonal tutulumu gösteren duysal sinir ileti hızı ve amplitüdünde azalma tesbit ettik.

Çalışmamızda median SEP kayıtlarından elde edilen N14 ve N20 potansiyellerinin latanslarındaki uzamanın sensoriyal liflerin tutulumuna bağlı olarak geliştiğine karar verdik. Birçok çalışmada median SEP'lerde özellikle santral ileti zamanında gecikme tesbit edilirken, bazı çalışmalarda SEP kayıtları normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bizler de santral ileti zamanlarında bir anormallik tesbit etmedik.

Sonuç olarak, belirgin nörolojik semptomlara sahip olsun veya olmasın B₁₂ vitamin eksikliklerinde, başta sensoriyal ileti hızları ve SEP çalışmaları olmak üzere diğer nörofizyolojik testlerin, sinir sistemindeki etkilenmeyi ortaya koymada oldukça duyarlı olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nut* 1992; 12:59-79.
2. Zegers D, Delecluse P, Verbanck S, Borenstein P, Brunko CE. Somatosensory conduction in vitamin B₁₂ deficiency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 69(4):313-318.
3. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic Aspects of Cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-243.
4. Tomoda H, Shibasaki H, Hirata I, Oda K. Central vs peripheral nerve conduction. Before and after treatment of subacute combined degeneration. *Arch Neurol* 1988; 45:526-529.
5. Fine EJ, Soria E, Paroski MW, Petryk D, Thomasula L. The neurophysiological profile of vitamin B₁₂ deficiency. *Muscle and Nerve* 1990; 13:158-164.
6. Abarbanel JM, Frisher S, Osimani A. Vitamin B₁₂ deficiency neuropathy: Sural nerve biopsy study. *Isr J Med Sci* 1986; 22:909-911.
7. Heyer EJ, Simpton DM, Bodis-Wollner I, Diamond SP. Nitrous oxide: Clinical and electrophysiologic investigation of neurologic complications. *Neurology* 1986; 36:1618-1622.
8. Karnaze DS, Carmel R. Neurologic and evoked potential abnormalities in subtle cobalamin deficiency states, including deficiency without anemia and with normal absorption of free cobalamin. *Arch Neurol* 1990; 47:1008-1012.
9. Allett M, Tandon D, Berardelli A. Treatment of peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1193-1207.
10. Windebank AJ. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In: Dyck PJ, Thomas PK (es). *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia 1993, pp 1315-1316.
11. Daube JR. Nerve conduction studies. In: Aminoff MJ (ed). *Electrodiagnosis in clinical neurology*. Churchill Livingstone, New York 1992, pp 320-321.
12. Kimura J. *Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle (2nd ed)*. FA Davis Company, Philadelphia 1989, p 474.
13. Oh SJ. *Clinical electromyography: Nerve conduction studies (2nd ed)*. Williams and Wilkins, Baltimore 1993, pp 456, 594.
14. Karnaze DS, Carmel R. Low serum cobalamin levels in primary degenerative Dementia. Do some patients Harbor atypical cobalamin deficiency states? *Arch Intern Med* 1987; 147:429-431.
15. Carmel R. Pernicious Anemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988; 148:1712-1714.
16. Jones SJ, Yu YL, Rudge P, et al. Central and peripheral SEP defects in neurologically symptomatic and asymptomatic subjects with low vitamin B₁₂ levels. *J Neurol Sci* 1987; 82: 55-65.
17. Steiner I, Kidron D, Soffer D, Wirquin I, Abramsky O. Sensory peripheral neuropathy of vitamin B₁₂ deficiency: a primary demyelinating disease (abst). *J Neurol* 1988; 235: 163-4.