

NÖROANEMİK SENDROM; 21 HASTANIN KLİNİK, LABORATUAR VE ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Canan Togay-Işıkay* • Deniz Tuncel* • Deniz Selçuki** • Nermin Mutluer** • Levent Güngör***

ÖZET

Nöroanemik sendrom, B12 vitamin (kobalamin) eksikliği sonucu gelişen, en sık 40-60 yaşları arasında başlayan, periferik sinirleri, spinal kordu ve beyni etkileyebilen, erken tedavi ile tam iyileşmenin mümkün olduğu bir hastalıktır.

Bu çalışmada 1990-1998 yılları arasında A.Ü.T.F. Nöroloji Kliniği'ne başvuran ve nöroanemik sendrom tanısı almış olan 21 hastanın klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik ve radyolojik bulgularının dökümü yapılmıştır.

Hastaların en sık başvuru yakınmaları el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük, yürüme güçlüğü ve dengesizlik olarak bulunmuştur. Hastaların sıklık sırasına göre 13'ünde (%61) DTR kaybı, 12'sinde (%57) parezi ve derin duyu kaybı, 8'inde (%38) yüzeysel duyu kusuru, 7'sinde (%33) hiperrefleksi, 6'sında (%28) ataksi ve patolojik refleks saptanmıştır. 6 hastada (%28) spastik paraparezi bulunmuştur. Kranial nöropatiye ise hiçbir hastada rastlanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Nöroanemik sendrom, kobalamin, klinik belirtiler.

SUMMARY

Neuroanemic Syndrome

The neuroanemic syndrome is a widespread disorder occurring as a result of vitamin B12 deficiency that involves spinal cord, peripheral nerves and brain. It is mostly seen between ages 20-40. If the disease can be treated properly clinical cure is possible. In this study we evaluated the clinical, laboratory, electrophysiological and radiological findings of twenty-one patients who had the diagnosis of neuroanemic syndrome. The most frequent seen symptoms of the disease were found to be paresthesias, weakness of limbs and unstable gait. Diminished tendon reflexes were found in 61%, motor and deep sensorial findings in 57%, loss of superficial sensation 38%, hyperreflexia in 33%, pathological reflexes and ataxic gait in 28% and spastic paraparesia in 28%. We did not find any patient with cranial neuropathy.

Key words: Neuroanemic syndrome, cobalamin, clinical manifestations.

B12 vitamin eksikliği, çoğunlukla gastrik mukozanın parietal hücrelerinden salgılanan ve B12 vitaminin intestinal traktustan portal sisteme transportunu sağlayan *intrinsek faktör* eksikliğine bağlı olarak gelişir (1,2). Makrositer anemi, kemik iliğinin megaloblastik hiperplazisi, gastrik aklorhidri ve sıklıkla spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu ile karakterize bu klinik tabloya pernisiyöz anemi (PA) denir. PA otoimmün kökenli bir hastalıktır. B12 vitamin eksikliğine, çok nadiren diyetle yetersiz alınması (hayvansal gıdalardan yoksun diyet), tropikal sprue, gastrik veya ileal rezek-

siyon, divertikülozis, psödoobstrüksiyon, striktür gibi intestinal stazla sonuçlanan hastalıklar da yol açabilir (1-4).

PA, daha çok geç erişkin yaşların hastalığıdır, ensık olarak 4. ve 6. dekadlar arasında görülür (1). Başlangıç genellikle sinsidir. Nörolojik tutulumla ait bulgular başlangıçta tek başına olabilir veya anemi ve diğer semptomlarla eşzamanlı ortaya çıkabilir. PA'li olguların %80-95'inde nörolojik bulgular gelişmektedir. Nörolojik semptom ve bulgular 4 ayrı lokalizasyondaki tutulumla ilişkilidir. Bunlar spinal kordun dorsal ve late-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Prof. Dr.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnt. Dr.

ral kolumnaları, beyinde ak madde ve periferik sinirlerdir (4,5,6). Nöronlarda belirgin bir etkilenme yoktur.

Nöroanemik sendrom (NS) tanısı, uygun nörolojik semptom ve bulgulara serum B12 vitamini seviyesinde düşme (B12<200 pg/dl) veya metilmalonik asid ve homosistein düzeylerinde yükselme eşlik ediyorsa konur (2,7,8).

Parenteral B12 vitamini tedavisi ile kan tablosu 2 ay içinde normale döner, nörolojik bulgular ise başlangıç süresine göre değişmekle birlikte genellikle ilk 3-6 ay arasında tedaviye cevap verir. Tanı ve tedavide gecikilmesi, nörolojik bulguların sekel olarak kalmasıyla sonuçlanabilir. Hastalığın klinik bulgularının ve tanı yöntemlerinin bilinmesi erken tanı ve hastanın sekel-siz iyileşmesi açısından önemlidir (3,8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1990-1998 yılları arasında A.Ü.T.F Nöroloji Kliniği'nde NS tanısıyla izlenmiş olan 21 hasta alındı. Hastaların semptomları, nörolojik muayene bulguları, tanıyı destekleyebilecek laboratuvar tetkikleri (hemogram, serum B12 ve folat düzeyi, periferik yayma, kemik iliği biopsisi, gastroskopi) ve eğer varsa elektrofizyolojik incelemeleri ve radyolojik görüntüleme sonuçları kaydedildi ve bunların dağılımı incelendi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 21 hastanın 11'i erkek, 10'u kadındı. Hastaların tanı aldıkları ortalama yaş 50 bulundu (16-74). Hastalarda ensık rastlanan nörolojik semptom el ve ayaklardaki paretezilerdi (14 hasta). Bunu güç kaybı (4 hasta), yürüme güçlüğü (4 hasta), denge-sizlik (4 hasta), el ve ayaklarda ağrı (3 hasta), unutkan-

lık (2 hasta), bacaklarda elektriklenme (2 hasta), kaslarda kramp (1 hasta), seyirme (1 hasta), kas erimesi (1 hasta) ve idrar kaçırma (1 hasta) izlendi (Tablo 1).

Hastalarda en çok bulunan nörolojik bulgu hiporefleksiydi (13 hasta). Diğerleri sıklık sırasına göre derin duyu kaybı (12 hasta), parezi (12 hasta), yüzeysel duyu kaybı (8 hasta), hiperrefleksi (7 hasta), ataksi (6 hasta), spastik paraparezi (6 hasta), patolojik refleksi (5 hasta), bellek bozukluğu (2 hasta), Lhermitte işareti (2 hasta), kas atrofisi (1 hasta) ve seviye veren duyu kusuruydu (1 hasta) (Tablo 2).

Hastalardan 13'ünün ENMG sonucu vardı. Bunların 4'ünde aksonal, 4'ünde demyelinizan ve 4'ünde mikst tip sensorimotor polinöropati (PNP) ile uyumlu bulgular kaydedildi. Bir hastanın ise ENMG'si normaldi (Tablo 3). Somatosensorial Uyarılmış Potansiyel'i (SSUP) yapılmış olan hastalardan ise üçünde latans uzaması, ikisinde normal bulgular elde edilirken, birinde kortikal yanıt kaydedilemedi. Çalışma grubunda anemisi olmayan hasta sayısı 12 (%42.8), MCV<100 olan hasta sayısı 13 (%68.4) bulundu. Hastaların %42.8'inde hem MCV hem de hemoglobin değerleri normaldi (hemoglobin: erkeklerde>14g/dl, kadınlarda>12g/dl normal kabul edilmiştir). Periferik yayması yapılmış olan hastaların hepsinde (9 hasta) patolojik bulguya (Nötrofillerde hipersegmentasyon, anizositoz, poikilositoz, makrositoz) rastlandı. Kemik iliği biopsisi yapılmış 4 hastadan 3'ünde inefektif eritropoez ve eritroid seride megaloblastik değişiklikler bulundu. B12 vitamini düzeyi üç gruba ayrılarak (Tablo 4) nörolojik bulguların ağırlığı ile B12 vitamini düzeyi arasında korrelasyon olup olmadığı araştırıldı, böyle bir ilişkiye rastlanmadı.

Tablo 1. Hastaların yakınmalarının dağılımı

Yakınması	Hasta sayısı	%
El ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma	14	66.6
Güç kaybı	4	23.8
Yürüme güçlüğü	4	23.8
Dengesizlik	4	23.8
El ve ayaklarda ağrı	3	14.2
Unutkanlık	2	9.5
Elektriklenme hissi	2	9.5
El ve ayaklarda yanma	1	4.7
Kramp	1	4.7
Kas seyirmesi	1	4.7
Kas erimesi	1	4.7
İdrar kaçırma	1	4.7

Tablo 2. Hastaların nörolojik muayene bulgularının dağılımı

Muayene bulgusu	Hasta sayısı	%
Hiporefleksi	13	61.9
Derin duyu kusuru	12	57.1
Parezi	12	57.1
Yüzeysel duyu kusuru	8	38
Hiperrefleksi	7	33.3
Ataksi	6	28.5
Spastik paraparezi	6	28.5
Patolojik refleksi	5	23.8
Bellek bozukluğu	2	9.5
Lhermitte bulgusu	2	9.5
Atrofi	1	4.7
Seviye veren duyu kusuru	1	4.7

Tablo 3. Hastaların elektronöromyografi bulgularının dağılımı

ENMG bulguları	Hasta sayısı (13 hasta)	%
Aksonal PNP	4	30.7
Demyelinizan PNP	4	30.7
Mikst PNP	4	30.7
Normal	1	7.6

Tablo 4. Hastaların serumda B12 vitamin düzeylerinin dağılımı

B12 düzeyi (pg/ml)	Hasta sayısı	%
120-180	10	47.6
80-120	4	19
<80	7	33.3

TARTIŞMA

NS, en sık subjektif, sensorial semptomlarla kendini gösterir. Ekstremitelerde distallerde, bilateral simetrik, giderek yukarı çıkan uyuşma ve karıncalanma hissi olur. Derin ve yüzeysel duyu kaybı meydana gelir. Alt ekstremitelerde güç kaybı, motor/duysal yolların tutulumuna bağlı olarak ataksik, spastik veya kombine ataksi gelişebilir. Hiporefleksi/arefleksi veya hiperrefleksi ve patolojik refleks diğer sık rastlanan bulgulardır. Hallüsinasyon, irritabilite, apati, kişilik ve mizaç değişiklikleri eşlik edebilir veya nadiren tek başına bulunabilir (7,8). PA'yle birlikte nadir de olsa optik nöropati görülebilir (5). Optik disk başlangıçta normal olabilir, hastalığın progresyonu ile optik atrofi gelişebilir. Görme alanı defekti ise retrobulber nöriti telkin edecek şekilde santral, parasantral veya santroçekal olabilir (5). Bazı araştırmacılar optik nöropati gelişen olguların daha çok sigara kullanım öyküsü olan erkek hastalar olduklarına dikkati çekerek kobalamin eksikliğinin tek başına risk oluşturmadığını savunmuşlardır (1). Bizim çalışma grubumuzda hastaların hiçbirinde optik nöropati saptanmamıştır, diğer bulguların sıklığı ise literatürle uyumludur.

NS tanısı, uygun nörolojik öykü ve kliniğin yanısıra serum kobalamin seviyesinin düşük bulunmasıyla konulmaktadır. Ancak NS tanısı almış olan bazı hastalarda serum kobalamin düzeyinin normal bulunması, B12 vitamin düzeyinin tanı için tek belirleyici faktör olmadığını göstermiştir. Hematolojik değerleri ve Schilling testi normal olan ve serum kobalamin düzeyleri normal veya alt sınırdaki olan hastalarda kesin tanı

için serum metilmalonik asid ve homosistein düzeylerine bakılması önerilmektedir (2,7,8). Tanıyı destekleyen hematolojik bulgular anemi, lökopeni, trombositopeni, ortalama eritrosit volümünde artış (MCV), periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve makroovalositler, serum bilirubin ve laktikdehidrogenaz seviyesinde yükselmedir (1,5,7,8). Ancak kesin tanı için bu bulguların bulunması şart değildir (2,7,8). Bir çalışmada Serum kobalamin seviyesi düşük bulunan 86 hastanın %44'ünde anemi saptanmamış, %36'sında MCV <100fl ve %43'ünde LDH normal bulunmuştur. Bu hastaların %86'sında trombosit ve %79'unda lökosit sayısı normal sınırlardaymış (8). Bir başka çalışmada ise nöroanemik sendrom tanısı almış 141 hastanın %28'inde anemi veya makrositoz saptanmamıştır (7).

NS'da Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile spinal kordun dorsal ve lateral kolumnalarında T2 A1'lerde hiperintens ve T1 A1'lerde Gadolinium ile kontrastlanma gösteren lezyonlar görüntülenebilir (6). Biz hastaların hiçbirinde bu şekilde bir lezyona rastlamadık. Spastik paraparezisi olan bir hastada torakal MRG'de spinal kordda T8-12 mesafesinde atrofi vardı, diğerlerinde ise spinal MRG normaldi.

NS'da nörolojik semptomların nonspesifik olması ve diğer bir çok hastalığa eşlik edebilmesi tanıyı geciktirebilir. Halbuki erken tedavi ile nörolojik bulgular tamamen düzelebilir. Tanıda gecikmiş hastalarda ise klinik progresyonu durdurmak mümkündür. Bu nedenle hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını tanımak ve tedaviye erken başlamak çok önemlidir (8).

KAYNAKLAR

1. Clinical Neurology, Joynt, Vol 4; No 60:12-18.
2. D Savage, I Gangaidzo, J Lindenbaum. Vitamin B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anemia in Zimbabwe. British J Haematol 1994;86:844-50.
3. SM Graham, OM Arvela, GA Wise. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. The J Pediatrics 1992;5:1710-14.
4. KR Robertson, RA Stern, CD Hall. Vitamin B12 deficiency and nervous system disease in HIV infection. Arch Neurol 1993;50:807-811.
5. HE Hamilton, PE Ellis, RF Sheets. Visual impairment due to optic neuropathy in pernicious anemia. Report of a case and review of the literature.
6. C Masson, JM Colombani, H Dehen. Magnetic resonance imaging of subacute myelopathy due to cobalamin deficiency. European J Neurol 1998;5:99-101.
7. J Lindenbaum, EB Healton, DG Savage. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. The New Engl J Med 1988;30:1720-28.
8. SP Stabler, RH Allen, DG Savage. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood 1990;76:871-81.