

Obraz kliniczny niedoboru witaminy B12

Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Jan Żurek, Marta Zawadzka, Agnieszka Sawicka, Maria Mazurkiewicz-Betdzińska

Klinika Neurologii Rozwojowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Witamina B12 (kobalamina) jest egzogenną substancją organiczną biorącą udział w syntezie kwasów nukleinowych, glukoogenezie oraz mielinizacji włókien nerwowych. Jej niedobór manifestuje się zespołem objawów neurologicznych, internistycznych oraz psychiatrycznych. W pracy przedstawiono przebieg choroby u 10-miesięcznego chłopca z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, globalnie obniżonym napięciem mięśniowym oraz ruchami mimowolnymi obejmującymi lewą połowę twarzy, język i lewą kończynę górną. Pacjent był obciążony wywiadem ciężowo-okołoporodowym oraz rodzinnym (niedobór witaminy B12 u matki o nieustalonej etiologii). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczny niedobór witaminy B12, a w badaniu rezonansu magnetycznego głowy opisano obustronne zmniejszenie objętości istoty białej. Wobec możliwości pierwotnego niedoboru kobalaminy wykonano badanie genetyczne w kierunku wrodzonych zaburzeń metabolicznych. W badanym panelu nie wykryto wariantów patogennych. Ustalono rozpoznanie wtórnego niedoboru witaminy B12. U dziecka zastosowano suplementację domięśniową kobalaminy, uzyskując znaczącą poprawę kliniczną. Niedobór witaminy B12 opisuje się głównie w kontekście przyczyn niedokrwistości u dzieci. Szczególnie narażone są dzieci matek, u których stwierdza się niedobór tej witaminy. „Złoty standard” rozpoznania opiera się na wykazaniu obniżonego stężenia witaminy B12 w surowicy, któremu mogą towarzyszyć podwyższone wartości homocysteiny w surowicy oraz kwasu metylomalonowego w profilu kwasów organicznych w moczu. W przypadku wtórnego niedoboru kobalaminy z powodzeniem stosuje się suplementację doustną i domięśniową.

Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (4), 176–179

Słowa kluczowe: witamina B12 (kobalamina), homocysteina, kwas metylomalonowy, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, ruchy mimowolne

WPROWADZENIE

Kobalamina (wit. B12) jest egzogenną substancją organiczną, a jej główne źródła to produkty pochodzenia zwierzęcego, takie jak mięso, wątroba, mleko i jaja [1, 2]. U noworodków i niemowląt karmionych piersią jej wyłącznym źródłem jest pokarm matki. W przypadku niedoboru kobalaminy u matki dziecko może przejawiać wtórny niedobór witaminy B12 [3–6]. W organizmie człowieka pełni ona funkcję kofaktora enzymu syntetazy metioniny biorącego udział w przemianie homocysteiny w metioninę oraz przemian metylomalonylo-koenzymu A, bierze także udział w metabolizmie folianów [1]. Zmniejszona dostępność witaminy B12

skutkuje między innymi defektem syntezy kwasów nukleinowych, a także zaburzeniem mielinizacji włókien nerwowych.

Wśród przyczyn niedoboru kobalaminy można wydzielić cztery główne grupy: niedostateczną podaż w diecie, zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego, nieprawidłowy transport kobalaminy, zaburzenia metabolizmu kobalaminy [7, 8]. Niedobór witaminy B12 manifestuje się zespołem objawów neurologicznych, internistycznych oraz psychiatrycznych. Do głównych objawów należą brak apetytu i zmniejszenie masy ciała. U osób dorosłych najczęstszymi zgłaszanymi dolegliwościami neurologicznymi są parestezje w dystalnych

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Jan Żurek, Klinika Neurologii Rozwojowej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, Gdańsk 80–952, e-mail: jzurek@uck.gda.pl
Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0030

częściach kończyn oraz ból stóp i dłoni. Wraz z postępowaniem nieleczonej choroby procesem patologicznym zostają objęte nerwy obwodowe, co prowadzi do polineuropatii. Może także wystąpić ataksja tylnosnurowa. U dzieci najczęściej obserwuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego, apatię, obniżone napięcie mięśniowe, osłabienie odruchów głębokich, drżenie, niezborność i zaburzenia równowagi [9–14].

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec w wieku 10 miesięcy, urodzony z III ciąży, 1. porodu, drogą cięcia cesarskiego z powodu braku postępu porodu, w 37. tygodniu ciąży, 3 doby po przedwczesnym pęknięciu błon płodowych, o masie urodzeniowej 2900 g i obwodzie głowy 34 cm, u którego stan po porodzie oceniono na 10 pkt. w skali Apgar, w wywiadzie rodzinnym był obciążony niedoborem witaminy B12 u matki o nieustalonej etiologii, po raz pierwszy stwierdzonym w czasie ciąży. Rozwój psychoruchowy pacjenta do 6. miesiąca życia przebiegał prawidłowo. Około 7.–8. miesiąca matka zauważyła regres w rozwoju psychoruchowym; chłopiec przestał się uśmiechać i gaworzyć, wykazywał mniejszą aktywność spontaniczną. Z tego powodu był wtedy konsultowany przez neurologa dziecięcego, który zalecił rehabilitację. W 9. miesiącu życia u chłopca pojawiły się ruchy mimowolne lewej kończyny górnej — początkowo ograniczone do dłoni, następnie obejmujące przedramię, ramię, a dodatkowo także język oraz lewą połowę twarzy. Z tego powodu był hospitalizowany w szpitalu na Ukrainie, gdzie w związku z ujawnionymi w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) zmianami (brak dokładnego opisu) podejrzewano padaczkę, a do leczenia włączono preparat lewetyracetamu, nie uzyskując poprawy klinicznej. Chłopiec po raz pierwszy trafił do kliniki neurologii rozwojowej w sierpniu 2021 roku, w już wspomnianym wieku już 10 miesięcy, w celu przeprowadzenia diagnostyki i wdrożenia leczenia. W trakcie hospitalizacji w badaniu neurologicznym u pacjenta stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego we wszystkich sferach, globalnie obniżone napięcie mięśniowe oraz ruchy mimowolne policzka, języka i kończyny górnej

lewej o morfologii mioklonii. W badaniu pediatrycznym nie wykazano cech infekcji. Wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, w którym opisano zmniejszenie objętości istoty białej, szczególnie nasilone w płatach czołowych, oraz do 8,5 mm poszerzoną przestrzeń przymózgową. Wykonano również badanie spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), w której nie wykazano nieprawidłowości. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczny niedobór witaminy B12 (< 83 pg/ml [norma: 189–883]), podwyższone stężenie homocysteiny (60,8 $\mu\text{mol/l}$ [norma: 5–15]) oraz znaczną anizocytosę krwinek czerwonych. Zważywszy na nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych, w trakcie hospitalizacji rozpoczęto domięśniową suplementację kobalaminy. Dodatkowo, ze względu na znaczne nasilenie ruchów mimowolnych, podjęto decyzję o dodatkowej podaży klonazepamu dożylnie i następnie doustnie. Zdecydowano również o stopniowym zmniejszaniu dawki lewetyracetamu. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono normalizację stężeń witaminy B12 oraz homocysteiny. W celu różnicowania niedoboru kobalaminy (pierwotny/wtórny) pobrano materiał do badań genetycznych w kierunku wrodzonych zaburzeń metabolicznych. Chłopca wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym, jednak z nadal utrzymującymi się ruchami mimowolnymi kończyn górnych z zaleceniem kontroli w poradni neurologicznej po 2 tygodniach. Kontrolę przeprowadzono u pacjenta we wrześniu 2021 roku. W badaniu neurologicznym stwierdzono normalizację napięcia mięśniowego, znaczący postęp rozwoju psychoruchowego (chłopiec zaczął się przekręcać z brzucha na plecy i z pleców na brzuch, przekładać zabawki z rączki do rączki, w pozycji na brzuchu podpierał się na przedramionach), a ponadto poprawie uległy funkcje poznawcze (chłopiec zaczął się uśmiechać, śmiać się, gaworzyć) oraz nastąpiło znaczne zmniejszenie ruchów mimowolnych kończyny górnej i języka. Utrzymywały się jedynie mioklonie o niewielkim nasileniu, ograniczone do dystalnego odcinka lewej kończyny górnej.

OMÓWIENIE

Niedobór witaminy B12 jest głównie opisywany w kontekście przyczyn niedokrwistości u dzieci [2, 7, 8]. Należy jednak podkreślić, że niedobór kobalaminy może nie wpływać na obraz morfologii krwi obwodowej, szczególnie w łagodnych przypadkach. U osób dorosłych dominującymi objawami są zmęczenie i utrata masy ciała, pieczenie języka z jego wygładzeniem, zmiany troficzne jamy ustnej, przedwczesne siwienie, neuropatia czuciowa, ataksja tylnosnurowa, a także objawy psychiatryczne, takie jak: zaburzenia nastroju, epizod depresyjny, mania, drażliwość. U niemowląt najczęściej opisuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego, obniżone napięcie mięśniowe, a w ciężkich niedoborach również ruchy mimowolne [7, 9, 12]. Mnogość oraz różnorodność objawów występujących w tej jednostce chorobowej często utrudnia ustalenie właściwego rozpoznania. Podstawa rozpoznania to oznaczenie obniżonego stężenia witaminy B12 w surowicy. Czułymi wskaźnikami niedoboru kobalaminy są podwyższone stężenie kwasu metylomalonowego w profilu kwasów organicznych w moczu oraz podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy [2, 4, 15, 16].

W swojej publikacji Serin i Arslan [17] przedstawili wyniki badania obejmującego 38 dzieci i młodzież między 9. miesiącem a 17. rokiem życia, u których występował niedobór kobalaminy. Pacjentów podzielono na cztery grupy w zależności od zgłaszanych objawów: grupę 1. — z zawrotami głowy i omdleniami, grupę 2. — z hipotonią mięśniową, grupę 3. — z parestezjami, bólami głowy i trudnościami w koncentracji oraz grupę 4. — z zaburzeniami chodu, ataksją i drżeniem. W wyniku suplementacji uzyskano normalizację stężenia witaminy B12 w surowicy oraz ustąpienie wszystkich zgłaszanych (poza bólami głowy) dolegliwości w ciągu miesiąca. Niedokrwistość nie była częstym objawem wśród badanych pacjentów. Autorzy sugerują, że w przypadku pacjentów z wrodzoną hipotonią mięśniową, incydentami omdleń, z zaburzeniami chodu, objawami neuropatii, zawrotami głowy lub drżeniem nawet w przypadku braku niedokrwistości należy brać pod uwagę niedobór witaminy B12 [18]. Objawy niedoboru

tej witaminy u niemowląt na ogół pojawiają się między 4. a 8. miesiącem życia. Opóźnione rozpoznanie może się wiązać z brakiem występowania charakterystycznych objawów. Natomiast długotrwały niedobór witaminy B12 może prowadzić do trwałych uszkodzeń układu nerwowego [16, 18–19]. Nie bez znaczenia pozostaje także fakt, że objawy u niemowlęcia karmionego wyłącznie pierśią pojawiają się znacznie szybciej niż u matki [2]. Szczególnie narażone są niemowlęta, których matki stosują dietę wegetariańską lub wegańską bez właściwej suplementacji. W publikacji Acipayam i wsp. [16] przedstawiono grupę 21 dzieci między 4. a 24. miesiącem życia, u których obserwowano hipotonię mięśniową i opóźnienie rozwoju psychoruchowego wtórnie do znacznego niedoboru kobalaminy. U większości pacjentów w badaniu MRI mózgu stwierdzono zanik korowy, ścięczenie ciała modzelowatego oraz opóźnienie mielinizacji. U 7 spośród badanych dzieci obserwowano drżenie — uogólnione lub ograniczone do jednej kończyny górnej, języka i/lub mięśni mimicznych. U wszystkich pacjentów zastosowano doustną suplementację kobalaminą, uzyskując znamienne poprawę [16]. W innej publikacji Dokumaci i wsp. [19] przedstawili wyniki badania służącego ocenie zmian obrazu MRS u dzieci z niedoborem witaminy B12. Badanie obejmowało grupę 18 dzieci z rozpoznanym niedoborem kobalaminy oraz 12 zdrowych ochotników. Nie uwidoczniło istotnych różnic w obrazie spektroskopii między grupą kontrolną a badaną. Natomiast u 4 dzieci z grupy badanej uwidoczniło między innymi zaniki kory oraz ścięczenie ciała modzelowatego [19].

Obraz kliniczny przedstawianego pacjenta jest typowy dla niedoboru kobalaminy i zgodny z danymi prezentowanymi w piśmiennictwie. Rozpoznanie choroby ustalono na podstawie stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych obniżonego (nieoznaczalnego) stężenia witaminy B12 w surowicy, a także podwyższonych wartości homocysteiny w surowicy oraz kwasu metylomalonowego w profilu kwasów organicznych w moczu. Ze względu na to, że w wyniku panelu sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) w kierunku wrodzonych wad metabolizmu wita-

miny B12 nie wykazano patogennych wariantów genetycznych, u chłopca dokonano rozpoznania wtórnego niedoboru witaminy B12. W wyniku suplementacji uzyskano znaczącą poprawę stanu klinicznego. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne niż za mała podaż w diecie przyczyny niedoboru kobalaminy, w szczególności zaburzenie wchłaniania witaminy B12 pod postacią niedokrwiistości złośliwej Addisona-Biermera. Do innych przyczyn zaburzonego wchłaniania zalicza się między innymi zespół krótkiego jelita, choroby zapalne jelit, infekcję *Helicobacter pylori* czy stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Należy również pamiętać o wrodzonych zaburzeniach metabolizmu komórkowego i transportu kobalaminy [4, 7].

PODSUMOWANIE

Podstawą standardowej terapii niedoboru witaminy B12 u niemowląt jest domięśniowa podaż kobalaminy. W piśmiennictwie można znaleźć różne schematy dotyczące jej dawkowania oraz częstości iniekcji [7, 8, 11, 20]. W każdym przypadku dziecka z obniżonym napięciem mięśniowym oraz niewyjaśnionym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego należy rozważyć oznaczenie stężenia kobalaminy w surowicy. Wtórny niedobór witaminy B12 z powodzeniem można leczyć, prowadząc suplementację doustną i domięśniową. Wczesne rozpoznanie oraz rozpoczęcie właściwego leczenia ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu trwałemu uszkodzeniu układu nerwowego u niemowlęcia.

PIŚMIENNICTWO

- Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, et al. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Front Nutr.* 2019; 6: 93, doi: [10.3389/fnut.2019.00093](https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00093), indexed in Pubmed: [31316992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316992/).
- Çoban S, Yılmaz Keskin E, İğde M. Association between maternal and infantile markers of cobalamin status during the first month post-delivery. *Indian J Pediatr.* 2018; 85(7): 517–522, doi: [10.1007/s12098-017-2598-4](https://doi.org/10.1007/s12098-017-2598-4), indexed in Pubmed: [29306994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29306994/).
- Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B deficiency in newborns and their mothers—novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci.* 2020; 40(5): 801–809, doi: [10.1007/s11596-020-2260-7](https://doi.org/10.1007/s11596-020-2260-7), indexed in Pubmed: [33123894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123894/).
- Dubaj C, Czyż K, Furmaga-Jabłońska W. Vitamin B deficiency as a cause of severe neurological symptoms in breast fed infant — a case report. *Ital J Pediatr.* 2020; 46(1): 40, doi: [10.1186/s13052-020-0804-x](https://doi.org/10.1186/s13052-020-0804-x), indexed in Pubmed: [32228659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228659/).
- Dror DK, Allen LH. Vitamin B-12 in human milk: a systematic review. *Adv Nutr.* 2018; 9(suppl_1): 358S–366S, doi: [10.1093/advances/nmx019](https://doi.org/10.1093/advances/nmx019), indexed in Pubmed: [29846529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846529/).
- McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, et al. Vitamin B12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child.* 1988; 63(8): 921–923, doi: [10.1136/adc.63.8.921](https://doi.org/10.1136/adc.63.8.921), indexed in Pubmed: [3415328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3415328/).
- Pankiewicz A, Adamowicz-Salach A, Karwacki M, et al. [Clinical manifestation of vitamin B12 deficiency in children — analysis] [Article in Polish]. *Nowa Pediatr.* 2019; 23(1): 40–46, doi: [10.25121/NP2019.23.1.40](https://doi.org/10.25121/NP2019.23.1.40).
- Sobocińska-Mirska A. [Deficiency anemia in the first quarter of life] [Article in Polish]. *Nowa Pediatr.* 2007; 11(3): 71–77.
- Irevall T, Axelsson I, Naumburg E. B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms. *Acta Paediatr.* 2017; 106(1): 101–104, doi: [10.1111/apa.13625](https://doi.org/10.1111/apa.13625), indexed in Pubmed: [27736023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27736023/).
- Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008; 29(2 Suppl): S126–S131, doi: [10.1177/15648265080292S117](https://doi.org/10.1177/15648265080292S117), indexed in Pubmed: [18709887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709887/).
- Bousselamti A, El Hasbaoui B, Echahdi H, et al. Psychomotor regression due to vitamin B12 deficiency. *Pan Afr Med J.* 2018; 30: 152, doi: [10.11604/pamj.2018.30.152.12046](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.152.12046), indexed in Pubmed: [30374398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30374398/).
- Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008; 66(5): 250–255, doi: [10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x), indexed in Pubmed: [18454811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18454811/).
- Strand TA, Ulak M, Hysing M, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on neurodevelopment and growth in Nepalese Infants: A randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2020; 17(12): e1003430, doi: [10.1371/journal.pmed.1003430](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003430), indexed in Pubmed: [33259482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259482/).
- Keskin EY, Keskin M, Karabrahimoğlu A. Association of maternal vitamin B12 status with infant findings and neurodevelopment in vitamin B12-deficient breast-fed babies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/MPH.0000000000002122](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002122), indexed in Pubmed: [33661170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33661170/).
- Waśkiewicz A, Sygnowska E, Broda G. Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult ish population — WOBASZ Project. *Kardiol Pol.* 2010; 68(3): 275–282.
- Acipayam C, Güneş H, Güngör O, et al. Cerebral atrophy in 21 hypotonic infants with severe vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health.* 2020; 56(5): 751–756, doi: [10.1111/jpc.14733](https://doi.org/10.1111/jpc.14733), indexed in Pubmed: [31868292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868292/).
- Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat.* 2019; 58(2): 295–302, doi: [10.20471/acc.2019.58.02.13](https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.02.13), indexed in Pubmed: [31819326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819326/).
- Kocaoglu C, Akin F, Caksen H, et al. Cerebral atrophy in a vitamin B12-deficient infant of a vegetarian mother. *J Health Popul Nutr.* 2014; 32(2): 367–371, indexed in Pubmed: [25076673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25076673/).
- Dokumaci DS, Dogan F, Geter S, et al. Does B12 deficiency lead to change in brain metabolites in pediatric population? A MR spectroscopy study. *Neurol Sci.* 2019; 40(11): 2319–2324, doi: [10.1007/s10072-019-03990-5](https://doi.org/10.1007/s10072-019-03990-5), indexed in Pubmed: [31240574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240574/).
- Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, et al. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol.* 1997; 27(2): 155–158, doi: [10.1007/s002470050090](https://doi.org/10.1007/s002470050090), indexed in Pubmed: [9028851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9028851/).
- Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, et al. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology.* 2018; 23(9): 653–657, doi: [10.1080/10245332.2018.1456023](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1456023), indexed in Pubmed: [29577819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29577819/).