

Vitamin B12 Eksikliğine Bağlı ‘Subakut Kombine Dejenerasyon’: Bir Olgu Nedeniyle Gözden Geçirme

‘Subacute Combined Degeneration’ due to Vitamin B12 Deficiency: A Case Review

Ümit Görgülü¹, Ufuk Ergün², Pelin Kavak³, Levent Ertuğrul İnan², Tahir Kurtuluş Yoldaş²

¹ Nizip Devlet Hastanesi Nöroloji Uzmanı, Gaziantep, Türkiye

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Vitamin B12 eksikliği; nöropati, myelopati, demans, nöropsikiyatrik bulgular ve optik nöropati ile presente olabilir. Subakut kombine dejenerasyon (SKD) olarak bilinen B12 vitamini eksikliğine bağlı spinal kord tutulumu, nörolojik bozuklukların %10’unu oluşturur. B12 eksikliğinin nöroloji pratiğinde sık görülmesi ve önemi nedeniyle, b12 vitamini eksikliğine bağlı reversibl spinal kord tutulumu olan bir olguyu, klinik ve görüntüleme bulguları ile birlikte ayrıntılı olarak gözden geçirerek sunduk.

Anahtar Sözcükler: B12 eksikliği, Subakut kombine dejenerasyon, MR, demyelinizan hastalık

Geliş Tarihi: 17.10.2015

Kabul Tarihi: 16.11.2015

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency may present with neuropathy, myelopathy, dementia, neuropsychiatric disorders and optic neuropathy. Spinal cord involvement due to vitamin B12 deficiency that is known as subacute combined degeneration (SCD), creates 10% of the neurological disorders. Because of the relative frequency and importance of Vitamin B12 deficiency in neurological practice, we presented a detailed review of a case with reversible spinal cord involvement due to vitamin B12 deficiency, with the clinical and imaging features..

Key Words: B12 deficiency, Subacute Combined Degeneration, MRI, demyelinating disease

Received: 10.17.2015

Accepted: 11.16.2015

GİRİŞ

B12 vitamini, suda eriyen bir vitamin olup; hematopoez süreci, sinir sistemi fonksiyonlarının sürdürülmesi, gastrointestinal mukozanın intakt kalması ve B12’ye bağımlı diğer metabolik süreçlerin devamı için gereklidir (1).

B12 vitamini eksikliği, hematolojik ve nörolojik/psikiyatrik bozukluklara ve gastrointestinal mukoza değişikliklerine yol açabilen ve sık görülen bir bozukluktur. B12 vitamini eksikliğinin hematolojik prezentasyonu tipik pernisiyöz anemi tablosudur. Ancak nörolojik bulgular, doğrudan B12 eksikliğini işaret edecek kadar spesifik olmayabilir (1).

Vitamin B12 eksikliğinde görülebilen nörolojik tablolar; nöropati, miyelopati, demans, nöropsikiyatrik bozukluklar ve optik nöropati gibi geniş bir yelpazede olabilir (2). Nörolojik semptom ve bulgular genelde hafiftir. Ancak hastaların %30’unda ciddi sinir sistemi patolojileri görülebilir (3). Medulla spinalis hasarı, özellikle servikal ve üst torakal bölgenin posterolateral bölgelerinde ortaya çıkar. Subakut kombine dejenerasyon (SKD) olarak bilinen spinal kord tutulumu, nörolojik komplikasyonların %10’unu oluşturur (4,5).

Bu yazıda; B12 eksikliğine bağlı medulla spinalis tutulumu olan bir olguyu, nöroloji pratiğindeki önemi nedeniyle, klinik - görüntüleme bulguları ve ayırıcı tanılarıyla tartışarak gözden geçirme şeklinde sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında erkek hasta, 2 aydır olan her iki elde uyuşma, hissizlik ve parmaklarda kuvvet kaybı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Şikayetlerinin sağ elde daha belirgin olduğunu ve el becerisi gerektiren bardak tutmak, kıyafetlerinin düğmelerini iliklemek gibi günlük işleri yapmada zorlandığını belirtti. Özgeçmişinden anne ve babasının birinci derece akraba olduğu öğrenilen hastanın, her iki üst ekstremitesinde konjenital doğum anomalisi nedeni ile dirseklerden başlayan sol elde daha belirgin atrofi, sol el başparmak yokluğu, sağ el başparmağında ise kısalık bulunmaktaydı. Hastamız şikayetlerinin başlamasından önce mevcut anomalisine rağmen günlük işlerini rahatlıkla yapabildiğini belirtti. Ayrıca son 1 yıldır hiperlipidemi nedeni ile diyet yaptığı ve özellikle et yemediği öğrenildi. Hastanın nörolojik muayenesinde üst ekstremitelerde distal kas kuvveti sağda 3/5, solda 4/5 değerinde tespit edildi. Hastanın DTR’leri dört ekstremitelerde de azalmıştı, patolojik refleks yoktu. Duyu muayenesinde; üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere eldiven çorap tarzı hipostezi ve vibrasyon duyusu kaybı mevcuttu, Romberg testi negatifti.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Ufuk Ergün, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-Posta: ufukergun@yahoo.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.12>

Laboratuvar incelemelerinde; Hb 10.4 g/dL (13.6-17.2), MCV 137.5 fL (80.4-95.9), serum vitamin B12 düzeyi 85 pg/L (190-911), folik asit 14.19 ng/ml (5.38-20), TSH 6.69 µIU/mL (0.65-5.50), serbest T3 2.26 pg/ml (2.3-4.2) olup, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri, kan şekeri, HbA1c, CRP ve sedimentasyon hızı normaldi. Hastanın kan vaskülit (ANA, anti-dsDNA, RF) ve enfeksiyöz belirteçleri (VDRL, HIV, Brusella, Hepatit A,B,C) negatif bulundu. Gastroduodenoskopi ve biyopsi sonucu kronik duodenit ile uyumlu idi. Anti-gliadin Ig A (+), doku transglutaminaz IgA değeri (-) saptanan olgu, Gastroenteroloji konsültasyonu sonucu Çölyak hastalığı ile uyumlu bulunmadı.

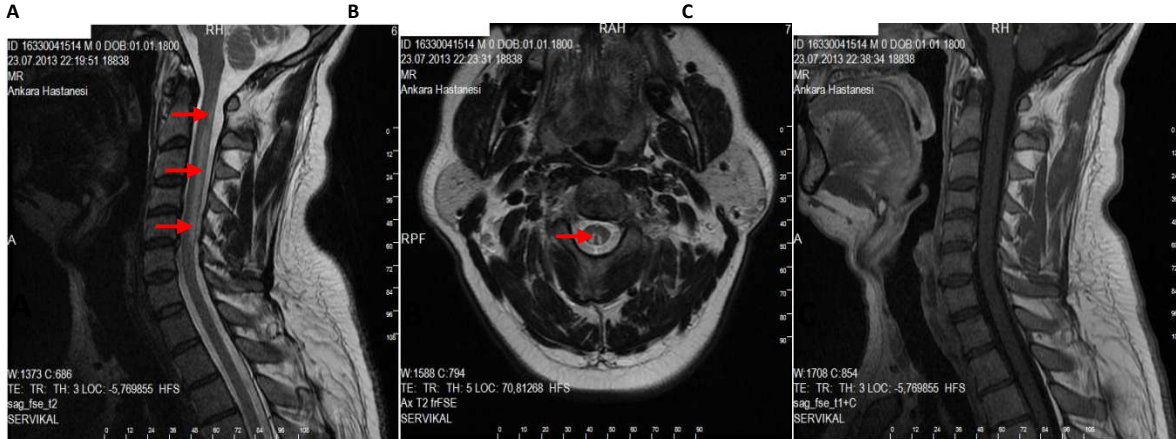
EMNG incelemesinde duyu lif nöropatisi ile uyumlu olarak; median, ulnar ve sural duyu iletim hızında yavaşlama ve bileşik duyu aksiyon potansiyeli (BDAP) amplitüdlerinde düşme izlendi.

Görsel semptom tariflemeyen hastanın vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) testinde P100 latansı bilateral uzamış elde edildi.

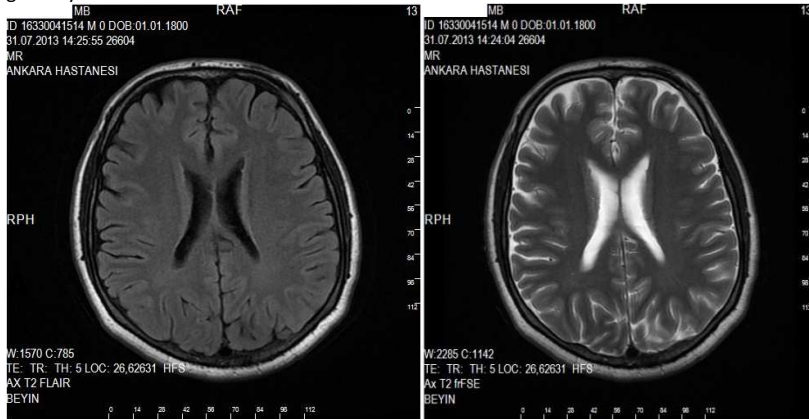
MR servikal görüntülemesinde, servikal kord posterior kesiminde, serviko-medüller bileşke düzeyinden başlayarak, C5-6 düzeyine kadar uzanan, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, kontrast tutmayan lezyon izlendi (Resim 1). Kontrastlı kranial MRG'de nonspesifik iskemik gliotik odaklar dışında patolojik bulgu saptanmadı (Resim 2).

BOS incelemesinde; protein düzeyi normal, mikroskopide hücre izlenmedi ve kültürde üreme olmadı. BOS oligoklonal bant, aquaporin-4 ve Herpes simpleks antikorları ve ACE düzeyi (-) saptandı. Paterji ve PPD testleri de (-) bulundu.

Kliniği ve laboratuvar bulguları ile vitamin B12 eksikliğine bağlı SKD düşünülen hastaya, ilk bir hafta her gün, sonraki 1 ay haftada bir ve daha sonra 4 ay süre ile ayda bir hidrokobalamin tedavisi intramüsküler olarak verildi. Tedavinin üçüncü ayında şikayetleri tamamen gerileyen hastanın, kontrol servikal MRG tetkiklerinde 3. ayda lezyonun belirgin gerilediği, 6. ayda ise tamamen kaybolduğu izlendi (Resim 3 ve 4).



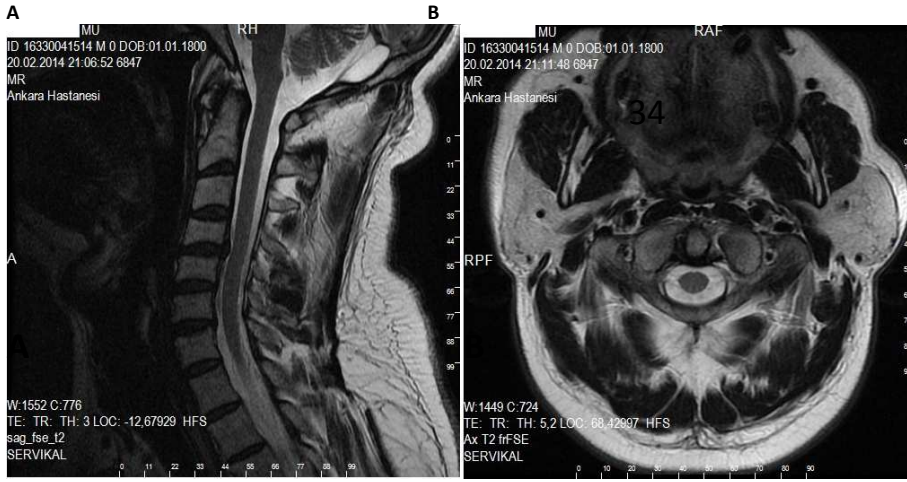
Resim 1. Servikal kord posterior kesiminde, servikomedüller bileşke düzeyinden başlayarak, C5-6 düzeyine kadar uzanan, T2 ağırlıklı sagittal (A) ve aksiyal (B) görüntülerde hiperintens olarak izlenen (ok ile işaretli bölge) lezyonun, iv gadolinyum enjeksiyonu sonrasında T1 ağırlıklı görüntülerde (C) kontrast madde tutmadığı gözleniyor.



Resim 2. Kranial MRG, aksiyal T2 ağırlıklı görüntüler normal.



Resim 3. Hastanın 3 ay sonra çekilen servikal MR T2 ağırlıklı görüntülerinde daha önce servikal kord posterior kesiminde serviko-medüller bileşke düzeyinden başlayarak, C5-6 düzeyine kadar uzanan hiperintens izlenen lezyonun sagittal kesitlerde kaybolmuş (A), aksiyal kesitlerde ise belirgin derecede küçülmüş (ok ile işaretli bölge). (B)



Resim 4. Hastanın 6 ay sonra çekilen servikal MR T2 ağırlıklı sagittal (A) ve aksiyal (B) görüntülerinde lezyon tamamen kaybolmuş durumda.

TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliğinde; megaloblastik anemiye eşlik eden nörolojik bulgularla ilgili ilk değerlendirmeleri, 19. yüzyılın sonlarında Leichtenstern ve Lichtheim yapmış ve spinal kordda posterior ve lateral kolonlarda yerleşik bulunan tipik lezyonları tarif etmişlerdir. Bu lezyonlar daha sonra Russell ve arkadaşları tarafından “kordun subakut kombine dejenerasyonu” (SKD) olarak isimlendirilmiştir (6).

SKD'un klinik belirtileri genellikle el ve ayaklarda parestezilerle başlar. Daha sonra güçsüzlük, ataksi gibi belirtiler kliniğe eklenir. Ayrıca serebral belirtiler (mental yavaşlama, depresyon, konfüzyon, delüzyon, halisünasyon vb.), gastrointestinal semptomlar (dispepsi, bağırsak alışkanlığında değişiklik vb.) da eşlik edebilir, seyrek olsa da vizüel sistem tutulumuna ait belirtiler saptanabilir (1). Vitamin B12 eksikliğine bağlı medulla spinalis dorsal kolonunun subakut dejenerasyonu, “funiküler miyelozis” olarak adlandırılmaktadır. SKD'da servikal ve torakal, posterior ve lateral kordun özellikle beyaz cevheri etkilenmektedir. Hasar gören beyaz cevherdeki inen yollarda miyelin kılıfın dejenerasyonu ve aksonal kayıp gözlenmektedir. Klinik olarak posterior kordun etkilenmesi ile parastezi, proprioepsiyon ve vibrasyon duyusu kaybı, lateral kordun etkilenmesine bağlı olarak ise parezi görülebilmektedir (7). Bizim hastamızda da bu yolların etkilenmesine bağlı benzer yakınma ve bulgular üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere mevcuttu.

Vitamin B12 eksikliği olan hastaların %80-90'ında nörolojik bulgular gelişir ve genellikle anemiden sonra ortaya çıkar. Fakat anemi olmadan da nörolojik bulguların görülebildiği bilinmektedir (4,8-10). Ayrıca nedeni bilinmemekle birlikte, hematolojik bulguların ciddiyeti ile nörolojik bulgular arasında ters orantı mevcuttur (11). Olgumuzda vitamin B12 eksikliği ve tipik hematolojik bulgusu olan megaloblastik anemi bulunmaktaydı. Anemisi olan hastalarda, en sık görülen nörolojik bulgunun polinöropati olduğu bildirilmektedir (5,12,13).

SKD'de serum B12 vitamin düzeyleri normal, sınırda veya düşük olabilmektedir (14). B12 eksikliğinde düzeyi <200 ng / L (<150 pmol / L) olduğunda eksikliğin belgin bulguları vardır; ama fonksiyonel bir B12 eksikliği 450 ng/L altındaki seviyelerde olabilmektedir (15). Vitamin B12 eksikliği şüpheli olgularda kobalamin metabolitlerinin serum düzeylerinde (metilmalonik asit ve homosistein) artış intraselüler kobalamin eksikliğinin diğer bir güvenilir göstergesidir ve düşük-orta B12 düzeylerinde tanıyı destekler (14). Olgumuzda serum B12 düzeyi belgin derecede düşük olduğundan metabolit düzeyleri çalışılmamıştır.

Vitamin B12'nin nörolojik sistem için önemi, rol aldığı enzimatik reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Vitamin B12, kolin sentezinde rol alan bir kofaktördür ve miyelin kılıfı için önemli maddeler olan metilmalonil CoA'nın süksinilCoA ya dönüşmesinde rol oynar Vitamin B12 eksikliğinde kobalamin bağımlı olan metilkobalamin esterez enziminin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak artan metilmalonik asit, normal miyelin sentezini azaltmakta ve anormal yağ asitleri nöronal lipitlere katılmaktadır (2). Histopatolojik olarak; öncelikle miyelin kılıflarında şişme, miyelin içi vakuol oluşumu ve miyelin lamellerinde ayrılmalar ortaya çıkar. Patolojik süreç devam ederse miyelin dejenerasyonunu gliozis ve akson hasarı izlemektedir (16,17).

B12 vitamini eksikliği olan hastaların %25'de periferik nöropati görülebilmektedir (11). Patolojik çalışmalar; demiyelinizasyonun eşlik ettiği ya da etmediği aksonal dejenerasyonu göstermiştir (18).

EMNG'de de periferik sinir tutulumuna bağlı olarak duysal iletimde yavaşlama veya duysal amplitüdülerde düşme izlenebilmektedir (19,20). Bizim vakamızda da EMNG çalışmasında duyu lif nöropatisi bulunmuştur.

SKD'da spinal MR görüntülemesinde; posterior veya posterior ve lateral kolonun simetrik olarak artmış T2 sinyal değişikliği bulunur. T2 ağırlıklı MRG incelemelerinde hiperintens, T1 ağırlıklı MR incelemelerinde gadolinium ile kontrastlanma gösterebilen lezyonlar görülür (1,21,22). Ancak bu bulguların sıklığı tam olarak bilinmemektedir ve bulunmaması da tanıyı dışlamaz (1,23-25). SKD'deki klinik ve radyolojik bulgular erken tedavi ile tamamen düzelebilmektedir (26). Ensefelopatisi ve demansı olan hastalarda derin beyaz cevherde hastalığın ilerlemesiyle birlikte T2 sinyal anomalileri görülebilmektedir (1). Bizim vakamızda da servikal bölge MRG'de posterior ve lateral kordun etkilendiği T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak izlenen, kontrast tutulumunun izlenmediği lezyon bulunmaktaydı. Kranial MRG'de ise nonspesifik iskemik gliotik odaklar dışında anormallik saptanmadı.

SKD'nin ayırıcı tanısı oldukça geniştir (tablo1). İntramedüller lezyonu olan olguların ayırıcı tanısında; demiyelinizan hastalıklar, infeksiyöz nedenler, inflamatuvar hastalıklar, neoplazmlar, Vitamin E eksikliği gibi metabolik hastalıklar, karsinömatöz radikülopati, arteriyel veya venöz iskemiler, radyasyon miyeli yer almaktadır (17,27,28). Demiyelinizan hastalıklarda lezyon genellikle iki vertebra aralığını geçmez ve postero-lateral yerleşimli olurken, SKD'deki lezyonlar sıklıkla arka kolumnada görüldüğü ve birkaç vertebra bölümünde uzanabildiği bilinmektedir (29-32). Olgumuzda kranial MRG'nin normal olması, spinal lezyonun 2 vertebra aralığından uzun olması, semptomatik olmasına rağmen kontrastlanmaması, BOS OKB'nin (-) ve IgG indeksinin normal sınırlarda olması nedeni ile MS tanısından uzaklaşmıştır. Olgumuzda infeksiyöz hastalığa ait kliniğin olmaması, laboratuvar bulguları, BOS incelemeleri, PPD negatif olması ve görüntüleme bulguları etiyolojide muhtemel infeksiyöz nedenlerden uzaklaştırmıştır.

Hastanın beyin MRG'sinin normal olması, spinal kord tutulumunun olması ve bilateral VEP latansının uzamış bulunması; nöromyelitis optika (NMO) ve NMO kliniğini taklit edebilen Sjögren, Lupus, Behçet gibi vaskülitik hastalıkları akla getirebilmektedir. NMO'nun ağırlıklı olarak kadınlarda görüldüğü, MRG de spinal kord lezyonlarının 3 vertebradan uzun seyrettiği ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens izlendiği bilinmektedir (33-35). Ayrıca lezyonlar kontrast tutabilmekte ve aksiyal kesitlerde santral kanal etrafında izlenmektedir. Olgumuzun spinal lezyonunun 3 vertebradan uzun olmasına rağmen santral kanal etrafında dağılım göstermemesi, kontrast tutulumunun izlenmemesi ve anti-NMO antikorunun (-) saptanması nedeni ile NMO tanısını düşünülmemiştir.

Behçet, Sjögren, Lupus gibi vaskülitik süreçlerde de izole spinal tutulum, NMO'ya benzer klinik tablolar olabileceği bilinmektedir (16). Hastamızda vaskülitte yönelik incelemeler normaldi ve vaskülit düşündürcek oral aft, eklem ağrısı, cilt lezyonları gibi klinik öykü yoktu. Paterji testi negatif bulundu.

Vitamin B12 eksikliği optik nöropatiye neden olabilmektedir. Persiniyöz anemili hastalarda herhangi bir görsel semptom olmamasına rağmen P100 latansının uzadığı, amplitüdülerin korunduğu demiyelinizan özellikte

VEP sonuçları elde edilmiş ve görme yollarındaki subklinik hasarın mevcudiyeti gösterilmiştir (11,36) Ayrıca hastalarda radyolojik bulgular gibi EMNG ve VEP bulgularının da erken tedavi ile düzelebildiği gösterilmiştir (37,38).

Bizim vakamızda da herhangi bir görsel yakınma olmamasına rağmen P100 latansı bilateral uzamış elde edildi.

Olgumuzda infeksiyöz hastalığa ait kliniğin olmaması, laboratuvar bulguları, BOS incelemeleri, PPD negatif olması ve görüntüleme bulguları etiyojide muhtemel infeksiyöz nedenlerden uzaklaştırmıştır.

Ayrıca öyküde, diyetle protein kısıtlaması dışında, vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek NO maruziyeti veya ilaç kullanım öyküsü de bulunmamaktaydı. SKD'deki klinik ve radyolojik bulguların, erken tedavi ile tamamen düzelebildiği bilinmektedir (26). Olgumuzda da servikal spinal MRG tetkiklerinde B12 vitamin eksikliğine bağlı radyolojik görünümün, tedavi sonrası yapılan kontrol MRG tetkiklerinde tamamen düzeldiği gözlenmiştir. Semptomların başlangıç süresi 12 aydan kısa olan hastalarda replasman tedavisinden sonra MR görüntülerinde tamamen kaybolma olurken, 12 aydan daha uzun süredir semptomları olan hastalarda, klinik açıdan tamamen iyileşme olmasına rağmen radyolojik yönden kısmi iyileşme izlenebildiği bildirilmiştir (24,39,40). Klinik bulgularla hastalığın seyri arasındaki ilişki incelendiğinde; muayenede duyu seviyesi bulunmasının, Romberg ve Babinski belirtisinin (+) olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16,19,23). Ayrıca 50 yaş altında başlaması, anemi olmaması ve şikayetlerin başlangıcından sonra replasman tedavisinin erken başlanması ve spinal rezolüsyonu hızlandırdığı görülmüştür (23,40).

Tedavide IM 1000 mikrogram/gün siyanokobalamin uygulanır. Bu doz, vitaminin vücutta depolanmasını sağlamak amacıyla ilk 7- 14 günde her gün, sonraki 1 ay içinde haftada bir, daha sonra ise devamlı olarak ayda bir uygulanır (1,41). Biz de olgumuzda replasman tedavisini bu programa göre uyguladık.

Bizim olgumuzda vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek gastrik patoloji bulunmakla beraber, hiperlipidemi nedeni ile yaklaşık bir yıldır et ürünlerini tüketmekten kaçındığı diyet öyküsü de mevcuttu. Vitamin B12 diğer adıyla kobalamin et, balık ve hayvansal gıdalarda bol miktarda bulunur. Fakat her ne kadar sebze bu vitamin açısından fakir de, kesin vejeteryanlar da bile nadiren B12 eksikliği görülebilmektedir. Çünkü günlük olarak sadece 1 µg B12 vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (1).

SONUÇ

SKD, B12 vitamini yetmezliğine bağlı ortaya çıkan önemli bir nörolojik tutulumdur. Semptomların nonspesifik olması ve diğer birçok hastalığa eşlik edebilmesi tanıyı geciktirebilir. MRG tetkiklerinde sıklıkla servikal ve torakal postero-lateral bölgede izlenen lezyonlar hastalık için tipik kabul edilmekte ve ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktadır. SKD olgularında erken dönemde tedaviye başlanması ile klinik ve radyolojik bulgularda tam düzelmeye görülebilmektedir. Bu nedenle SKD düşünülen hastalarda biran önce ayırıcı tanının yapılması, tedavinin başlanması büyük önem taşımaktadır.

Tablo 1: Subakut kombine dejenerasyon ayırıcı tanısı

Demiyelizan hastalıklar Multiple Skleroz NMO Transvers Miyelit	Neoplazm Astrositom Epandimom
İnfeziyöz nedenler HIV vasküler miyelopati HSV miyelit Sifiliz (Tabes Dorsalis)	Servikal Spondilozis
İnflamatuvar Hastalıklar Behçet Hastalığı Sarkoidoz SLE Sjögren Sendromu	Karsinomatöz radikülopati
İskemi	Radyasyon miyeliti
	Bakır eksikliği
	Vitamin E eksikliği
	Genetik Hastalıklar Friedreich Ataksi LBSL ADLD Adrenolökodistrofi kadın taşıyıcılar

*NMO: Neuromyelitis optica, HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü, HSV: herpes simplex virüs, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, LBSL: Beyin sapı ve spinal kord tutulumu yüksek laktat seviyesi ile seyreden lökoensefalopati, ADLD: Yetişkin başlangıçlı otozomal dominant lökodistrofi
Tablo için Kaynaklar: (17, 27, 28, 14, 42, 43)

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Çeviri editörü: Tan E, Özdamar SE, Neurology in Clinical Practice. Beşinci edisyon. İstanbul: Veri Medical Yayıncılık; 2008; Bölüm 61, Sinir Sisteminin Eksiklere Bağlı Bozuklukları. Say:1643-55.
- Chiara Briani, Chiara Dalla Torre, Valentina Citton, Renzo Manara, Sara Pompanin, Gianni Binotto and Fausto Adami, Review Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. Nutrients 2013; 5: 4521-4539.
- Lee, G.R. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. In: G.R. Lee, T.C. Bithell, J. Foerster, J.W. Athens, J.N. Lukens (Ed.) Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: 1993, pp. 745-807.
- Rabhi S, Maaroufi M, Khibri H, Belahsen F, Tizniti S, Berrady R, Bono W. Magnetic resonance imaging findings within the posterior and lateral columns of the spinal cord extended from the medulla oblongata to the thoracic spine in a woman with subacute combined degeneration without hematologic disorders: a case report and review of the literature. J Med Case Reports 2011; 5:166.
- Asano M. Subacute combined degeneration with liner high intensity lesion of columns on MRI. No To Shinkei 2001; 53): 1068- 9.
- Russell JSR, Batten FE, Collier J. Subacute combined degeneration of the spinal cord. Brain 1900; 23: 39-110.
- Mancall EL. Nutritional disorders of the nervous system. In: Aminoff MJ ed. Neurology and General Medicine. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2001: 277-316.
- İyigün İ, Yılmaz N.Y, Kaya H, Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord Caused by Vitamin B12 Deficiency, AÜTF 1999; 31: 45-7.
- Iwanami H, Tanaka M, Iwakawa H, Takiguti Y, Inukai T. A case presenting with ataxic gait and dementia due to vitamin B 12 deficiency without megaloblastic anemia or subacute combined degeneration of the spinal cord. Brain Nerve 2011; 63: 267- 9.
- Katsaros VK, Glocker FX, Hemmer B, Schumacher M. MRI of spinal cord and brain lesions in subacute combined degeneration. Neuroradiology 1998; 40: 716- 9.
- Healton, E.B.; Savage, D.G. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine Baltimore 1991; 70: 229-45.
- KohMorishita A, Tomita H, Takaishi Y, Nishihara ME. A case of subacute combined degeneration of the spinal cord diagnosed by characteristic findings of magnetic resonance imaging: case report and review of 22 cases. No Shinkei Geka 2005; 33: 489- 95.
- Özdemir HS. The importance of vitamins and minerals in human health. Türkiye klinikleri J int med. Sci 2006; 2: 1-7.
- Adams and Victor's, Multipl Skleroz Principles of Neurology. 9.baskı (Çev.Ed: Emre M), Sinir Sisteminin Beslenme Yetersizliğine Bağlı Dejeneratif Hastalıkları, Güneş Kitapevi, İstanbul, 2008 say; 1117-21.
- Dali-Youcef, N.; Andres, E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2009;102: 17-28.
- Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, Campbell WW, Quezado ZM. Potential outcome factors in subacute combined degeneration review of observational studies. J Gen Intern Med 2006;21:1063-8.
- Karantanas AH, Markonis A, Bisbiyiannis G. Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: a new MRI finding. Neuroradiology 2000;42:115-7.
- Puri V, Chaudhry N, Goel S, Gulati P, Nehru R, Chowdhury D. Vitamin B12 deficiency: A clinical and electrophysiological profile. Electromyogr. Clin. Neurophysiol. 2005; 45: 273-84.
- Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:822-7.
- Yamada K, Shrier DA, Tanaka H, Numaguchi Y. A case of subacute combined degeneration: MRI findings. Neuroradiology 1998;40:398-400.
- Işıkay C, Tuncel D, Selçuki D, Mutluer N, Güngör L. Nöroanemik sendrom; 21 hastanın klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2000;53:109-12.
- Masson C, Colombani JM, Dehen H. Magnetic resonance imaging of subacute myelopathy due to cobalamin deficiency. Eur J Neurol 1998;5:99-101.
- Penas M, Blanco A, Villarejo A, Juntas R, Miranda P, Martinez A. Subacute combined degeneration of the spinal cord: MR findings. Neurologia 2002;17:447-8.

24. Locatelli ER, Laureno R, Ballard P, Mark AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 1999;26:60-3.
25. Wolansky LJ, Goldstein G, Gozo A, Lee HJ, Sills I, Chatkupt S. Subacute combined degeneration of the spinal cord: MRI detection of preferential involvement of the posterior columns in a child. *Pediatr Radiol* 1995;25:140-1.
26. Berlit P, Ringelstein A, Liebig T. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency. *Neurology* 2004;63:592.
27. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Moriwaka F, Tashiro K. MR appearance of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Psychiatry Neurol* 1994; 48: 611- 4.
28. Sayın B, Boyacıgil S, Gülhan S, Yüksel E. An assesment of clinical findings and servical spinal magnetic resonance imaging in patient with multiple sclerosis. *J Med Sci* 2005; 25:58- 64.
29. Terzi M, Terzi T, Tander B, Cantürk F, Onar M. Radikülopati kliniğini taklit eden subakut kombine dejenerasyon: iki olgu sunumu. *Türk Fiz Rehab Derg* 2008;54:174-6.
30. Murata S, Naritomi H, Sawada T. MRI in subacute combined degeneration. *Neuroradiology* 1994;36:408- 9.
31. Tartaglino LM, Flanders AE, Rapoport RJ. Intramedullary causes of myelopathy. *Semin Ultrasound CT MR*1994;15:158-88.
32. Kyröläinen H, Avela J, McBride JM, et al. Effects of power training on muscle structure and neuromuscular performance. *Scand J Med Sci Sports* 2005;15:58-64.
33. Wingerchuk, DM. Neuromyelitis optica. *The International MS Journal* 2006;13: 42-50.
34. Chalumeau-Lemoine L, Chretien F, Gaelle Si Larbi A, Brugieres P, Gray F, Brun-Buisson C, Creange A. Devic disease with brainstem lesions. *Arch Neurol*, 2006, 63: 591-3.
35. Filippi M, Rocca M.A, Muiola L, et al.: MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurology*, 1999, 53: 1705-10.
36. Pandey S, Kalita J, Misra UK. A sequential study of visual evoked potential in patients with vitamin B12 deficiency neurological syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:914-8.
37. Huang C.R, Chang W.N, Tsai N.W, Lu C.H. Serial nerve conduction studies in vitamin B12 deficiency-associated polyneuropathy. *Neurol. Sci*. 2011; 32: 183-6.
38. Goebels, N, Soyka M. Dementia associated with vitamin B(12) deficiency: Presentation of two cases and review of the literature. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2000; 12: 389-94.
39. Peter B, Adrian R, Thomas L. Spinal MRI precedes clinical improvement in subacute combined degeneration with B12 deficiency. *Neurology* 2004; 63: 592.
40. Ravina B, Loevner L, Bank W. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: A case of reversible cervical myelopathy. *AJR* 2000; 174: 863- 5.
41. Terzi M, Yazıcı D, Yazıcı T, Onar M. Spinal Görüntüleme Bulgusu Olan ve Subakut Kombine Dejenerasyon Tanısı Alan Sekiz Hastanın Klinik, Demografik ve Radyolojik Özellikleri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Nöroloji, Samsun, Türkiye, *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2011, 28: 29; 552-62.
42. Dr David Clopton and Dr Frank Gaillard et al., Subacute combined degeneration of the cord (SCD) is caused by a vitamin B12 deficiency, Erişim tarihi: 8 Mayıs 20014. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/sub-acute-combined-degeneration-of-the-cord>.
43. Anitha Sen, Kesavadas Chandrasekhar, Spinal MR imaging in Vitamin B12 deficiency: Case series; differential diagnosis of symmetrical posterior spinal cord lesions, *Annals of Indian Acedemy of Neurology* 2013; 16:255-8.