

Vitamin B12-mangel hos barn

En litteraturstudie

Synne Helland Moen



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2013

Veileder: Trine Tangeraas,
overlege PhD. Kvinne- og barneklubben,
Oslo Universitetssykehus

Abstract

Objective: The aim of this review is to present cobalamin deficiency in children with a specific focus on infants.

Background: Cobalamin deficiency is caused by inadequate intake, malabsorption or inborn errors of vitamin B12 metabolism. Cobalamin deficiency in infants is usually caused by deficiency in the mother. There is often a diagnostic delay among infants because the most frequent symptoms are unspecific, e.g., developmental delay, apathy, hypotonia, anorexia and failure to thrive. Children with longstanding cobalamin deficiency are at risk of permanent neurologic sequelae.

Method: A literature search in Medline was performed in July 2013 using the words “cobalamin deficiency” with focus on reviews and clinical trials involving children. A total of 25 articles were reviewed. Medical records of children with the diagnosis “cobalamin deficiency” admitted at Oslo University Hospital during the period 2000-2012, were also reviewed.

Results and conclusion: The diagnosis of cobalamin deficiency is not always straightforward: Relying on serum cobalamin levels alone is unspecific and supplemental measurements of total homocysteine (tHcy) and methylmalonic acid (MMA) are recommended. Megaloblastic anemia, which is considered by many to be typical in cobalamin deficiency, is often lacking and is probably a late sign. There is no international consensus on the definition of cobalamin deficiency in children or on which reference limits one should use for serum cobalamin, tHcy and MMA. New reference limits for serum cobalamin, tHcy and MMA which are adjusted for age, sex and pregnancy should be investigated. Some, but far from all infants with cobalamin deficiency, are discovered due to detection of elevated propionylcarnitine (C3) in the newborn screening program, but an expanded newborn screening project with measurements of C3, C3/C2 ratio, tHcy and MMA would increase the sensitivity and specificity considerably. Possible preventive measures include cobalamin supplementation to pregnant and nursing women, to newborns or to the population in general. The prevalence of significant cobalamin deficiency in infants is uncertain, but indications suggest that it is an underdiagnosed condition. More studies are needed to estimate prevalence more accurately.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Metode.....	2
3	Resultater.....	3
3.1	Opptak og funksjon til vitamin B12	3
3.2	Årsaker til vitamin B12-mangel.....	4
3.3	Symptomer og funn	6
3.4	Patofysiologi	8
3.5	Diagnostikk og utredning	10
3.5.1	Hematologiske parametre	10
3.5.2	Stadfestelse av vitamin B12-mangel.....	11
3.5.3	Utredning av underliggende årsak til vitamin B12-mangelen.....	16
3.6	Behandling	17
3.6.2	Vitamin B12-injeksjoner.....	18
3.6.3	Høydose peroralt vitamin B12-tilskudd.....	18
3.6.4	Oppfølging og behandlingsrespons.....	19
3.6.5	Forebygging.....	19
3.7	Prognose	21
3.8	Forekomst.....	21
4	Resultatene fra OUS	24
4.1	Etiologi	24
4.2	Symptomer og funn	25
4.3	Diagnostikk	25
4.4	Behandling	26
5	Diskusjon.....	27
5.1	Etiologi	27
5.2	Symptomer og funn	27
5.3	Patofysiologi	28
5.4	Diagnostikk og utredning	29
5.5	Behandling og forebygging.....	30
5.6	Prognose	32
5.7	Forekomst.....	32

5.8	Svakheter ved resultatene fra OUS	35
5.9	Svakheter ved denne oppgaven.....	36
6	Konklusjon	37
	Referanseliste	38

1 Innledning

Vitamin B12 er en gruppe komplekse forbindelser som bl.a. inneholder kobolt. De kalles også kobalaminer og er essensielle for alle høyere organismer (1). I denne oppgaven vil jeg veksle mellom å bruke synonymene vitamin B12-mangel og kobalaminmangel. Vitamin B12-mangel hos barn er en tilstand som kan gi alvorlige konsekvenser, bl.a. vedvarende neurologisk, kognitiv, språklig og motorisk påvirkning, spesielt ved affeksjon i ung alder når hjernen er i utvikling. Betydningen av tidlig diagnose og behandling er avgjørende. Da jeg begynte med dette prosjektoppgavearbeidet, ønsket jeg å finne ut følgende om vitamin B12-mangel hos barn i alderen 0-18 år, med spesielt fokus på spedbarn:

- Hva er de vanligste årsakene (etiologi)?
- Hva er de vanligste symptomene?
- Hvilke mekanismer ligger bak tilstanden (patofysiologi)?
- Diagnostikk og utredning?
- Behandling?
- Prognose?
- Hvor vanlig er vitamin B12-mangel hos barn?

I det følgende skal jeg forsøke å gi svar på de fleste av disse punktene.

I tillegg gjorde jeg, i samarbeid med min veileder, et søk i pasientjournalene ved barneavd. OUS i perioden 2000-2012 for å få et inntrykk av omfanget av vitamin B12-mangel hos innlagte barn ved OUS, hva den underliggende årsaken var i disse tilfellene, og hvorvidt funnene på lokalt nivå samsvarte med det jeg fant i litteraturen.

2 Metode

I juli 2013 utførte jeg et søk i Medline via PubMed med søkeordene «cobalamin deficiency». Dette gav 10 112 treff. Siden jeg ønsket å fokusere på barn, aktiverte jeg filteret for alder og haket av «Child: birth-18 years» og «Infant: birth-23 months». I tillegg haket jeg av for «Full text available» for kun å vise treff med lenke til fulltekstartikler. Jeg valgte også å begrense søket til oversiktsartikler (reviews) og kliniske forsøk (clinical trials). Da satt jeg igjen med 45 artikler. Etter å ha sett på overskrifter og abstract til disse, valgte jeg ut 16 artikler som så ut til å være opplysende for problemstillingene. I tillegg ble jeg anbefalt en del artikler av veileder, hvorav jeg valgte ut ni. Syv av disse var også å finne i primærsøkartiklenes referanselister - fire artikler om screening (Campbell et al, Hinton et al, Sarafoglou et al og Refsum et al) , to om symptomer (Louwman et al og Honzik et al) og en om laboratorieverdier hos nyfødte (Bjørke-Monsen et al, 2008). I tillegg inkluderte jeg en artikkel om diagnostikk (Bjørke-Monsen et al, 2011) og en om symptomer (Halicioglu et al). Til sammen har jeg inkludert 25 artikler.

Referanseverdiene for vitamin B12, homocystein og MMA er hentet fra nettsidene til laboratoriet ved hhv. Oslo universitetssykehus (OUS) og Haukeland. Noe bakgrunnsstoff om metabolismen til vitamin B12 er hentet fra lærebøker i biokjemi, hhv. Lippincott og Marks. Noe bakgrunnsstoff om nyfødtscreeningen er hentet fra nettsidene til OUS. Noe av informasjonen om behandling er fra Norsk legemiddelhandbok.

Når det gjelder pasientene ved barneavdelingen på Oslo Universitetssykehus (OUS), ble det for perioden 1.1.2000-31.12.2012 ved org.enhet Barnemed.avd. søkt på fire diagnosekoder:

- D518: Andre spesifiserte anemier ved B12-mangel
- D519: Uspesifisert anemi ved vitamin B12-mangel
- E538: Mangel på andre spesifiserte B-vitaminer
- E539: Uspesifisert vitamin B12-mangel

Dette gav 35 treff. Etter å ha gått gjennom alle journalene var 11 feilklassifisert, 3 hadde ikke målt vitamin B12 og 1 journal var ikke tilgjengelig. Dermed var det kun 20 barn som var innlagt med en av disse fire diagnosekodene der koden var korrekt i løpet av 12 år ved OUS.

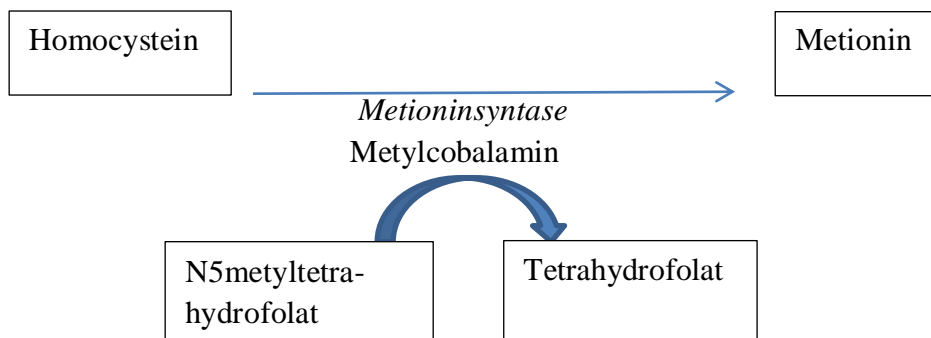
3 Resultater

3.1 Opptak og funksjon til vitamin B12

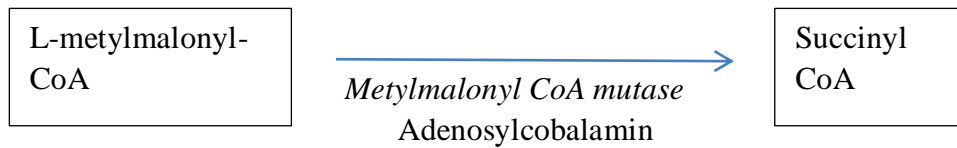
Vitamin B12 dannes kun i mikroorganismer (2). Dyr får vitaminet fra egen bakterieflora eller ved å spise andre dyr/dyreprodukter. Vitamin B12 finnes derfor primært i animalske matvarer. Når vitamin B12 inntas via kosten, spaltes det i magesekken fra matproteiner (3). Deretter bindes vitaminet til R-bindende proteiner som er dannet i spyttet og magesekken. I tyntarmen blir dette komplekset eksponert for pancreatiske proteaser, og da frigjøres B12 fra R-protein. Vitamin B12 bindes deretter til intrinsisk faktor som er dannet i parietalcellene i magesekken. Intrinsisk faktor-vitamin B12-komplekset taes opp i terminale ileum via spesifikke reseptorer. Komplekset dissosierer i tarmcellene, og vitamin B12 overføres til den portale sirkulasjonen der den, bundet til transcobalamin II, blir transportert ut i vevene. Anbefalt vitamin B12-inntak for voksne har tradisjonelt vært anslått til 2,4 µg per dag, men en studie fra 2010 bestrider dette og viser til at et inntak på 4-7 µg per dag er assosiert med tilstrekkelig biokjemisk kobalaminstatus (4). Hovedlageret vårt, som befinner seg i leveren, er på 2-3 mg. Hvert døgn absorberes 3-4 µg, og tilsvarende mengde tapes. Derfor vil det tar flere år med for lavt inntak før en vitamin B12-mangel blir symptomatisk. Vitamin B12 har et enterohepatisk kretsløp, dvs. at det skilles ut i gallen og reabsorberes i ileum, slik at B12 blir konserveret i individer med normal absorpsjon. Ved malabsorpsjonstilstander kan kroppen derfor tape store mengder av vitaminet, og depotene kan forsvinne i løpet av få måneder.

Vitamin B12 er kofaktor for to viktige enzymatiske metabolske reaksjoner (3;5):

1) Metylering av homocystein til metionin (foregår i cytosol)



2) Isomerisering av metylmalonyl CoA til succinyl CoA (foregår intramitokondrielt)



3.2 Årsaker til vitamin B12-mangel

Årsakene til vitamin B12-mangel hos barn kan deles inn i tre hovedgrupper: Utilstrekkelig inntak, malabsorpsjon og medfødt feil i vitamin B12-transport og metabolisme (3).

1) Utilstrekkelig inntak:

Anbefalt inntak av vitamin B12 for barn og unge i alderen 0-18 år varierer fra 0,4 - 2,4 µg per dag (3), og et vestlig kosthold inneholder gjerne mer enn dette. Den vanligste årsaken til vitamin B12-mangel blant spedbarn skyldes at de *fullammes av en mor med oppdaget vitamin B12-mangel* (6). Mors uoppdagede vitamin B12-mangel skyldes ofte vegetarisk kosthold eller malabsorpsjon, men det er ikke alltid en sikker årsak kan påvises (3). Vanligvis har en nyfødt 25 µg av total vitamin B12 i leveren, og dette skal være tilstrekkelig første leveår, selv med lavt inntak. Men hvis mor har vitamin B12-mangel, vil fosterets kobalamin-lagre være signifikant redusert. I tillegg vil vitamin kobalamin-nivået i morsmelken være lavere. Derfor vil fullammede spedbarn med lavt postnatale vitamin B12-inntak assosiert med maternell mangel kunne få symptomer allerede ved 3-4 måneders alder. I tillegg har Bjørke Monsen vist at kobalamin-innholdet i morsmelken faller med tiden og kan forverre mangelen ytterligere hos spedbarn som fullammes (4).

Vitamin B12-mangel kan i sjeldne tilfeller også forekomme hos barn/unge som har et *atypisk kosthold*, enten vegetarianer/veganer/makrobiotisk kosthold, et næringsmessig utilstrekkelig kosthold eller spesielt kosthold grunnet f.eks. fenyktonuri der animalske produkter ekskluderes for å redusere inntak av fenylalanin.

2) Unormal absorpsjon:

Det er fem hovedårsaker til malabsorpsjon: *Manglende/dysfunksjonell intrinsisk faktor*

grunnet reseksjon av magesekk, autoimmun pernisiøs anemi (autoimmun gastritt pga. antistoff mot intrinsisk faktor eller mot celler i mageslimhinnen), eller manglende evne til å danne intrinsisk faktor kan gi vitamin B12-mangel. De to sistnevnte er sjeldne i barnealder. Det er også mistenkt at *Helicobacter pylori*-infeksjon (atrofisk gastritt type 2) kan medvirke til vitamin B12-mangel.

Frigjøring av vitamin B12 fra matproteiner krever magesyre, slik at barn på langvarig behandling med medikament som *hemmer magesyre-sekresjonen*, kan i teorien utvikle vitamin B12-mangel. Pancreatiske proteaser er nødvendig for å spalte vitamin B12 fra R-protein, men *pancreasinsufficiens* er en svært sjelden årsak til B12-mangel hos barn.

Konkurransen om vitamin B12 kan gi mangeltilstand. Dette har vært observert ved infeksjon med *Giardia lamblia*, *Plasmodium falciparum* (malaria), *Diphyllobothrium latum* (bendelorm) og *Strongyloides stercoralis* (rundorm) eller ved bakterieovervekst (7;8), men er en årsak som først og fremst er knyttet til kobalaminmangel i utviklingsland.

Endring av overflaten i ileum vil også kunne gi absorpsjonsproblemer av vitamin B12. Dette har vært sett ved bl.a. Crohns sykdom, tropisk sprue, cøliaki, og hos barn som har gjennomgått en begrenset reseksjon av ileum. Absorpsjonen vil også være påvirket hos individer med Imerslund-Gräsbecks sykdom (IGS), en sjelden autosomal recessiv lidelse der ileumreseptoren for intrinsisk faktor-vitamin B12-komplekset er defekt. Det er beskrevet en global forekomst på ca 300 pasienter med IGS, med opphopninger i Norge, Finland og Midtøsten, dvs. en estimert prevalens på $< 6/100\ 000$ (9). IGS skyldes en mutasjon i enten cubilin eller amnionless, de to subenhetene som utgjør reseptoren cubam som tar opp IF-vitamin B12-komplekset i ileum (9).

3) Medfødt feil i B12-transport og metabolisme

Slike defekter er sjeldne (6). *Medfødt feil i vitamin B12-transporten* kan skyldes en mangel på transcobalamin II eller en mangel på R-bindende protein. *Feil i vitamin B12-metabolismen* kan inndeles i defekt syntese av adenosylcobalamin (tilstandene kalles cblA og cblB sykdom), defekt syntese av metylcobalamin (cblE og cblG) eller defekt i begge kofaktorene (cblC, cblD og cblF). Per 2006 er det på verdensbasis beskrevet ca 60 pasienter med cblA, ca 50 med cblB, ca 30 med cblE, ca 30 med cblG, ca 300 pasienter med cblC, 5 med cblD og ca 10 med cblF (10).

I tillegg kan nitrogenoksid-eksponering gi kobalaminmangel ved destruksjon av kobalamin-kofaktorene. Dette har vært sett hos spedbarn som blir ammet av kvinner som misbruker lystgass (NO), og hos lungesyke nyfødte som har vitamin B12-mangel og samtidig behandles med NO (9).

3.3 Symptomer og funn

Hvordan vitamin B12-mangelen vil presentere seg klinisk ser ikke ut til å være avhengig av underliggende årsak, men snarere av mangelens alvorlighetsgrad, dvs. hvor lave nivåene er, og hvor lenge det har pågått (11). Spedbarn med maternelt betinget mangel får typisk symptomer mellom 2-12 mnd. alder, når lagrene deres er tomme, og inntaket via morsmelk eller annen kost er utilstrekkelig.

De *generelle symptomene* kan komme i form av bl.a. redusert matlyst, vekttap, oppkast, diaré/forstoppelse, glossitt, stomatitt, ikterus og brunsvart hyperpigmentering på dorsale del av fingre og tær, mediant på lår eller armer eller i aksillene. (3;4;11-13). Spedbarn kan også ha forstørret lever og milt og sparsom hårvekst (12).

Nevrologisk og nevropsykiatrisk affeksjon kan arte seg som irritabilitet eller apati og utviklingsmessig forsinkelse eller tap av ferdigheter. Spedbarn kan falle av vekstkurven for hodeomkrets. Etterhvert kan de utvise dårlig hodekontroll, sløvhet, redusert øyekontakt og smil, hypotoni, hyperrefleksi, skjelving, choreatoide bevegelser og krampeanfall (4). Eldre barn kan i tillegg oppleve parestesier, ataksi, paralyse, hukommelsestap, personlighetsforandring, endret skoleprestasjon og depresjon. Noen opplever affeksjon av bakstrengsbanene i ryggmargen med svekket vibrasjons- og leddssans (3).

Hematologisk affeksjon kan gi funn som anemi, makrocytose, hypersegmentering av nøytrofile, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni (3). Som følge av dette opplever en del barn med kobalaminmangel infeksjoner, blødningstendens eller tegn på anemi som f.eks. blekhet eller systolisk bilyd (13).

Flere studier har gjort rede for hvilke symptomer som er hyppigst forekommende. En litteraturbasert analyse av 48 spedbarn med maternell kobalaminmangel viste at de fleste barna, dvs. >50 %, var utviklingsmessig forsinket, apatiske, hypotone, hadde fødselsvekt <10 persentilen og nektet fast føde ved siden av morsmelk. Alle barna hadde megaloblastisk

anemi (14). Halicioğlu et al (13) fant liknende funn i sin studie av 30 spedbarn med maternell kobalaminmangel der de vanligste symptomene, dvs. som omfattet > 50% av barna, var utviklingsmessig forsinkelse, apati, «failure to thrive», anoreksi og blekhet. Megaloblastisk anemi ble påvist hos 83%. Honzik et al (6) viste et litt annet bilde sin analyse av 40 morsmelkernærte spedbarn med vitamin B12-mangel. Disse barnas symptomer stemte med de forgående studiene i form av hyppig forekommende utviklingsmessig forsinkelse, hypotoni og «failure to thrive». Imidlertid viste Hoznik et al at kun 63 % av barna hadde anemi, og kun 28% hadde megaloblastisk anemi.

Det har forøvrig vært hevdet at vitamin B12-mangel på fosterstadiet kan gi økt risiko for *type 2 diabetes, nevralkrøstdefekter og lav fødsesvekt* (8). Vitamin B12-mangel hevdes i enkelte studier å gi økt risiko for *infertilitet, spontanaborter og prematur fødsel*.

Det har også vært påpekt at vitamin B12-mangel tidlig i livet kan hemme *fremtidig vekst og utvikling* (12). I en studie i Boston målte og veide man 42 førskolebarn (medianalder 3,9 år) som i spedbarnsalder ble fullammet av sine vegetarianske mødre og deretter hadde hatt et makrobiotisk kosthold (makrobiotisk = unngåelse av bearbeidet mat og de fleste dyreprodukter). 32% var vekstretarderte («stunted», dvs. under 5 persentilen for høyde) og 15% var «wasted» (dvs. under 5 persentilen for vekt). Over halvparten (55%) av barna hadde høye MMA-konsentrasjoner.

Flere studier viser at vitamin B12-mangel kan affisere *kognitiv utvikling*. I en studie i Nederland målte man de kognitive evnene til 48 ungdommer som hadde levd på et makrobiotisk kosthold de første 6 årene av sitt liv og deretter spist vanlig kost, sammenliknet med kognitiv funksjon til 24 ungdommer som hadde hatt et vanlig kosthold (15). Mange av ungdommene som hadde levd på en makrobiotisk diett som barn hadde dårlig kobalaminstatus som ungdommer. Studien viste, selv etter å ha kontrollert for alder og sosioøkonomisk status, at det var en signifikant sammenheng mellom vitamin B12-mangel og testscore for resonnering, læringsevne, evne til å løse komplekse problemer og evne til abstrakt tenkning. Dette illustrerer at kobalaminmangel tidlig i livet kan gi langtidssekvele. En liknende tendens er vist for yngre barn. I en studie fra Nord-India målte man mental utviklingsscore (MDI) hos barn i 12-18 måneders alder og fant en sammenheng mellom høyere mental prestasjon ved økende kobalamin-nivå, og tilsvarende lavere mental prestasjon ved høyere tHcy- eller MMA-nivå. (16).

3.4 Patofysiologi

Når det gjelder mekanismene for hvordan vitamin B12-mangel gir **nevrologisk affeksjon**, finnes det flere teorier. Dror et al går gjennom fire av teoriene (14). Den første teorien handler om *påvirkning av myelinet*, støttevevet som omslutter nervecellene og fasiliterer kommunikasjon. Hjernen utvikles raskt de første to leveårene, spesielt cortex som er assosiert med «higher order» tenkning. I tillegg skjer mye av myeliniseringen fra midtveis i svangerskapet og ut andre leveår. Demylinisering og hjerneatrofi har vært observert på magnetresonanstomografi (MR) hos spedbarn som har vitamin B12-mangel (12). Avbrudd i myeliniseringen kan gi endret ledningshastighet i en rekke systemer, f.eks. vil langsommere ledning i auditive og visuelle systemer kunne påvirke læring og sosial utvikling (12). Vitamin B12-mangel hemmer myeliniseringsprosessen av hjernen, og denne myeliniseringen er nødvendig for utviklingen av kognitive ferdigheter.

Det finnes flere forklaringer på hvordan vitamin B12-mangel påvirker myeliniseringen. Som tidligere nevnt, brukes B12 som kofaktor i to enzymatiske reaksjoner: Metylcobalamin trengs til metylering av homocystein til metionin, og adenosylcobalamin brukes til isomerisering av metylmalonyl CoA til succinyl CoA. Hvis reaksjonen som *metylcobalamin* inngår i ikke går som den skal, vil homocystein akkumuleres (11), og det dannes mindre metionin. Metionin omdannes normalt til S-adenosylmetionin (SAM) som er metyldonor for fosfatidyletanolamin til fosfatidyl-etanolcolin. Disse lipidene utgjør hhv. 14% og 11% av CNS-myelin. Ufullstendig omdanning av fosfatidyletanolamin til fosfatidylcolin kan påvirke myeliniseringen eller forårsake demyelinisering (14). Hvis reaksjonen som *adenosylcobalamin* inngår i ikke går som den skal, blir resultatet opphopning av metylmalonsyre og defekt aminosyresyntese, hvilket kan føre til pancytopeni, metabolsk acidose og hypotoni (11). Det blir også en opphopning av precursor propionyl CoA som fører til oddetallkjedet fettsyresyntese. En hypotese er at store mengder uvanlige C15 og C17 fettsyrer inkorporeres i nervecelleskjedene, og dette fører til endret myelin (14).

Potensielt kan altså begge de to enzymatiske reaksjonene vitamin B12 er kofaktor for, affisere myeliniseringen. I en artikkel av Schenck et al hevdes det imidlertid at fraværet av nevrologiske symptomer ved folatmangel tyder på at metioninsyntesen ikke er kausalt relatert til kobalaminassosiert neuropati (17).

Den andre teorien for sammenhengen mellom vitamin B12-mangel og neurologisk affeksjon er *endret SAM:SAH ratio* (S-adenosylmetionin:S-adenosylhomocysteine ratio). I den reaksjonen metylcobalamin inngår i, overføres en metylgruppe fra 5-metyltetrahydrofolat til homocystein for å danne tetrahydrofolat og metionin. Metionin omdannes til SAM som deretter omdannes til SAH. Homocystein regenereres når SAH hydrolyseres. Ved vitamin B12-mangel blir folat fanget som 5-metyltetrahydrofolat, homocystein og SAH øker, og SAM reduseres. SAM er en universell metylgruppedonor for mer enn 100 organiske reaksjoner (18). Den reduserte SAM:SAH ratioen kan påvirke metyleringsreaksjoner som er essensielle for syntese av proteiner, lipider og neurotransmittere i CNS.

Den tredje teorien som har vært foreslått, omhandler en *ubalanse mellom nevrotoksiske og neurotrofiske faktorer*, eksemplifisert ved tumor nekrosefaktor α (TNF α) og epidermal vekstfaktor (EGF). Gliacellene i CNS danner cytokiner og vekstfaktorer, bl.a. TNF α som er nevrotoksisk, og EGF som er neurotrofisk. Voksne pasienter med vitamin B12-mangel har høyere serumkonsentrasjoner av TNF α og lavere konsentrasjoner av EGF. Denne ubalansen rettes opp ved vitamin B12-behandling.

Den fjerde foreslåtte patofysiologiske forklaringsmodell, som er tatt ut fra observasjoner i en kasuistikkserie, peker på at *laktat akkumuleres*. Dette kan skyldes en økt anaerob glykolyse i hjernecellene. Den raske bedringen av kliniske symptomer etter igangsatt vitamin B12-behandling kan skyldes gjenopprettet cerebral aerob metabolisme.

Det finnes studier som støtter hver av disse mekanismene, men den raske kliniske bedringen etter igangsatt vitamin B12-behandling sår tvil om effekten av prosesser det tar tid å reversere. Dror et al konkluderer imidlertid med at det er sannsynlig at flere av disse mekanismene virker samtidig siden utviklingsmessig og kognitiv forsinkelse er en vanlig langvarig konsekvens av tidlig vitamin B12-mangel.

Vitamin B12-mangel kan også gi **megaloblastisk anemi**. Dette skyldes at reaksjonen der homocystein omdannes til metionin, ikke går som den skal. I denne reaksjonen trengs både metylkobalamin og folat, og derfor vil *både* kobalaminmangel og folatmangel kunne gi megaloblastisk anemi (19). Ved kobalaminmangel eller folatmangel vil ikke homocystein bli omdannet til metionin, og N5-tetrahydrofolat vil ikke bli omdannet til tetrahydrofolat. Fordi den metylerte formen for tetrahydrofolat ikke kan omdannes direkte til andre former for tetrahydrofolat, blir folat fanget i N5-metylformen som dermed akkumuleres. Dette

fenomenet er kjent under navnet «the metylfolat trap hypothesis» (20). Nivåene av de andre formene for folat reduseres. N5-N10-metylen- og N10-formylformene av tetrahydrofolat er nødvendige for å danne nukleotider til DNA-replikasjonen (2). Hypotesen er altså at vitamin B12-mangel fører til en funksjonell folatmangel, dvs. en mangel på tetrahydrofolatformene som er essensielle i dannelsen av DNA. Resultatet er en defekt DNA-syntese. Dette rammer spesielt celler som deler seg raskt, f.eks. celler i fordøyelseskanalen, sædceller eller det erytropoietiske vevet i benmargen (9).

Hvorvidt det er den nevrologiske eller hematologiske affeksjonen som dominerer, varierer fra pasient til pasient. Graden av megaloblastisk anemi er inverst korrelert med graden av nevrologisk dysfunksjon. Årsaken til dette er ikke kjent (19). Schenck et al påpeker at kobalaminmangel både kan gi hematologiske og nevrologiske symptomer, mens folatmangel kun gir hematologiske symptomer (17). I følge Gräsbecks artikkel vil en ren vegetariansk diett gi vitamin B12-mangel, men fordi man da har et høyt folatinntak, vil symptomene være mer nevrologiske enn hematologiske (9).

Hos barn kan også **gastrointestinale symptomer**, som langvarig diaré, være ett av de presenterende symptomene (3). Gastrointestinale symptomer oppstår trolig pga. defekt DNA-syntese til enterocytter med høy mitotisk aktivitet. Når det gjelder **depressive symptomer** ved vitamin B12-mangel, kan en av forklaringene være endret neurotransmitterkonsentrasjon. Som tidligere nevnt får man ved vitamin B12-mangel en reduksjon av SAM, en universell metyldonor for dannelsen av mange viktige neurotransmittere (12).

3.5 Diagnostikk og utredning

Ved uspesifikke symptomer hos både barn, ungdom og voksne er det viktig å huske på muligheten for at det kan foreligge en kobalaminmangeltilstand.

3.5.1 Hematologiske parametre

Rutineblodprøver som vanligvis taes ved innleggelse av alle syke barn, vil påvise en eventuell anemi, leukopeni eller trombocytopeni (11). MCV (mean corpuscular volume, som er hematokrit dividert på antall erythrocytter), avslører om anemien er makrocytær (MCV >100 fl). I *blodutstryk av perifert blod* vil man ved kobalaminmangel ofte se makrocytære erythrocytter, anisocytose, hypersegmenterte nøytrofile med 5-6 lapper og evt. leukopeni eller

trombocytopeni. I *benmargaspirat* sees store erytroide precursorer med åpent, umodent kromatin samt en dyssynkron modning av cytoplasma ift. nuclei. Den hypercellulære og dysplastiske benmargen kan bli feilaktig tolket som akutt leukemi (19). Honzik et al viste imidlertid at ikke alle barn med vitamin B12-mangel har anemi, og dersom de har anemi, er den ikke alltid makrocytær (6). En del barn kan bl.a. ha en samtidig jernmangelanemi som gir lav MCV. Det vil si at hvis man kun rekvirerer kobalamin-nivå hos barn med lav Hb og/eller makrocytose, vil vitamin B12-mangel bli underestimert.

3.5.2 Stadfestelse av vitamin B12-mangel

Måling av kobalamin

Ved mistanke om vitamin B12-mangel måler man gjerne *vitamin B12-nivået i serum*. Men kobalaminbestemmelse har en rekke svakheter. For det første bruker forskjellige laboratorier i Norge ulike referanseområder. Generelt er referanseområder vanligvis basert på 2,5 - 97,5 persentil-intervallet i en frisk populasjon (21). Laboratoriet for Oslosykehusene angir referanseområdet for s-vitamin B12 i alderen 0-120 år for å være 150-650 pmol/l (1). Laboratoriet til Haukeland universitetssykehus bruker referanseområdet 175-700 pmol/l, uten å angi alder (22). I tillegg påvirkes konsentrasjonene av bl.a. graviditet, alder og kjønn. Graviditet fører til et fysiologisk fall i s-vitamin B12, og derfor bør gravide ha egne referanseverdier (23). Serum kobalamin-nivået faller også de første leveukene hos morsmelkernærte spedbarn (4), og de laveste kobalamin-nivåene sees hos spedbarn i alderen ca 6 uker - 6 måneder. Deretter øker s-kobalamin fram til 3-7 års alder, for deretter å synke (4). Det er mye som taler for at referanseområdene bør være aldersjustert, i hvert fall for de yngste barna. Refsum et al foreslår referanseområder for nyfødte der nedre grense for vitamin B12 er ca 125 pmol/l basert på 5-95 persentilen i sin studiepopulasjon (n=4874) (21). I denne studien fant de også kjønnsforskjell i kobalaminstatus hos nyfødte, der guttene lå noe høyere enn jentene.

For det andre knytter det seg en usikkerhet til kobalamin-verdiene som måles. Selv om svært lave verdier (<100 pg/ml, dvs. <73,8 pmol/l) vanligvis er assosiert med klinisk mangel, sees slike lave nivåer relativt sjeldent ved kobalaminmangel. Både falsk negative og falskt positive verdier er vanlig (opp til 50% av tilfellene) ved bruk av laboratorieangitt nedre grense som cutoff for mangel (19). Den høye forekomsten av falske negative og falske positive kan bl.a.

skyldes at kun 20% av det totalt målte vitamin B12 er funksjonelt aktivt, dvs. bundet til transportproteinet transcobalamin II som kan levere kobalamin til cellene. Resten er bundet til haptocorrin (transcobalamin I) som utgjør en form for sirkulerende depot (1). Det har vært hevdet at noen lave kobalaminnivåer representerer mangel på haptocorrin, hovedbæreren til kobalamin (7). Ved lav haptocorrin, men normalt transcobalamin II, har man altså ingen funksjonell vitamin B12-mangel, men total kobalamin måles allikevel for lavt. Hos disse vil man måle normale MMA- og tHcy-nivåer, hvilket taler imot sann kobalaminmangel.

En tredje svakhet er at ulike laboratorier bruker ulike metoder for å måle s-vitamin B12. Stabler skriver i sin oversiktsartikkel at det er vanskelig å sammenlikne studier når prøver analyseres av ulike laboratorier og med ulike analysemetoder (19). Bl.a. brukes intrinsisk faktor som assay-bindende protein, og da må antistoffer mot intrinsisk faktor (hvilket er vanlig ved pernisiøs anemi) fjernes fra prøven, og dette er vanskelig i automatiserte analyser. Stabler henviser til noen studier der pasienter med pernisiøs anemi har fått normale eller falskt høye s-vitamin B12-verdier.

Et fjerde villedende element er at det finnes en rekke tilstander som vil kunne påvirke serumkobalaminnivå, f.eks. leversykdom og kronisk myeloproliferativ sykdom der nivåene kan være svært høye uten at dette reflekterer kobalaminstatus (24).

En relativt ny analysemetode måler *holotranscobalamin II* som er den andelen av kobalamin som er bundet til transcobalamin II. Ueland et al (24) refererer til en studie som tyder på at måling av holotranscobalamin II har en noe bedre prediktiv verdi enn s-vitamin B12 og trolig vil kunne erstatte denne testen. Måling av holotranscobalamin vil kunne gi et mer fysiologisk mål på hvor mye kobalamin som er tilgjengelig for cellene (10). Men også her vil det være utfordringer, bl.a. i at holotranscobalamin II-nivået øker etter kobalamininntak, at det påvirkes av nyrefunksjonen, og at det er en dyrere analyse enn s-vitamin B12.

Måling av metabolitter: Serum metylmalonsyre (MMA) og total homocystein (tHcy)

Vitamin B12 er både kofaktor i omdannelsen av homocystein til metionin og i isomeriseringen av metylmalonyl-CoA til succinyl-CoA. Ved en funksjonell vitamin B12-mangel vil man se en akkumulasjon av metabolittene homocystein samt metylmalonyl-CoA som omdannes til metylmalonsyre (MMA). Både MMA og tHcy er betydelig økt hos det store

flertallet (>98%) av pasientene med klinisk vitamin B12-mangel (19). Disse nivåene reduseres i løpet av noen dager etter vitamin B12-behandling og kan derfor måles igjen for å overvåke behandlingsrespons. Noen har imidlertid genetisk lavt s-vitamin B12-nivå uten at de har en funksjonell mangel. Når disse behandles med vitamin B12, sees ingen nevrologisk eller hematologisk respons. Fordi de ikke har en funksjonell mangel, vil MMA og tHcy være på normalt nivå, hvilket indikerer at deres lave s-vitamin B12-verdier er falske positive (19). For å sortere ut de falske positive er det nødvendig med samtidig rekvirering av MMA og tHcy i tillegg til s-vitamin B12.

Normalområdet for **s-MMA** regnes som konsentrasjoner <0,26 µmol/l (24). Økt MMA har god spesifisitet for vitamin B12-mangel. Moderat økning (0,30-0,50 µmol/l) sees imidlertid ved nyresvikt, men nesten alle pasientene med megaloblastisk anemi eller myelopati har MMA-nivåer over 0,50 µmol/l (19). For MMA-verdier >0,4 µmol/l angir Stabler sensitiviteten for klinisk B12-mangel til å være 98%. Dette bildet kompliseres imidlertid noe av at MMA-verdiene varierer med alder. Fra 6 uker - 6 måneders levealder er MMA betydelig økt (4). Refsum et al foreslår et MMA-referanseområde for nyfødte <0,60 µmol/l (21). Laboratoriene for Haukeland universitetssykehus opererer med andre referansegrenser for de yngste, henholdsvis <3,89 µmol/l (0-18 mnd.) og <0,38 µmol/l (19-24 mnd.) (25).

tHcy varierer også med alder, og her samsvarer laboratoriene ved OUS og Haukeland med et tHcy-referanseområde på hhv. <11,5 (0-15år) og <15,0 µmol/l (>15 år). (26) Refsum et al angir imidlertid i sin studie 95 persentilen for tHcy for nyfødte til ca 13 µmol/l. For homocystein-verdier >21 µmol/l angir Stabler sensitiviteten for klinisk B12-mangel til å være 96% (19). tHcy er imidlertid mindre spesifikt for kobalaminmangel enn MMA siden tHcy også øker ved bl.a. nyresvikt, folatmangel og homocystinuri (19). Ved folatmangel vil imidlertid homocystein kun være moderat økt (sjelden >25 µmol/l), i motsetning til alvorlig kobalaminmangel som kan gi homocysteinnivå opp mot 50-100 µmol/l. Når det gjelder den medfødte sykdommen homocystinuri, er den vanligste årsaken mangel på enzymet cystation β-syntase som er med på nedbrytningen av homocystein. De vil derfor få en akkumulasjon av homocystein i plasma og urin, men de vil også, i motsetning til ved kobalamin- eller folatsvikt, få en kraftig økning av metionin (24). Ved å måle metioninnivået vil man dermed kunne identifisere noen av dem med homocystinuri som årsak til høyt homocystein. I Norge screenes alle nyfødte for homocystinuri med metionin som screeningmarkør (27).

I følge laboratoriet for OUS kan man ved svært lave s-vitamin B12-nivåer, < 100 pmol/l, anta at det foreligger en sann kobalaminmangel (1). Ved verdier i området 100-250 pmol/l er muligheten for kobalaminmangel tilstede fordi funksjonell mangel kan forekomme selv om s-kobalamin er innenfor referanseområdet. Disse pasientene er falske negative, og i følge laboratoriet ved OUS er det i denne pasientgruppen at den diagnostiske gevinsten ved å bestemme s-MMA og p-tHcy er størst. Når man imidlertid vet at det også finnes falske positive pasienter, det vil si de som har genetisk lavt s-vitamin B12-nivå uten at de har en funksjonell mangel, strider dette mot OUS-laboratoriets utsagn om at verdier <100 pmol/l kan antas å være sann kobalaminmangel. For disse falske positive vil det også være en diagnostisk gevinst å måle s-MMA og p-tHcy. Siden måling av s-kobalamin har så lav spesifisitet, bør den diagnostiske utredningen ved mistanke om kobalaminmangel generelt suppleres med målinger av MMA og tHcy, både for å redusere antallet falske positive og falske negative.

For å oppsummere: Måling av s-vitamin B12 har mange svakheter og gir høyt antall både falske negative og falske positive. Måling av homocystein og MMA er derfor nyttig diagnostisk tilleggsinfo. Både tHcy og MMA øker imidlertid ved nyresvikt, så tolkning av tHcy og MMA må derfor alltid sees i lys av nyrefunksjon. En norsk undersøkelse viste at 8% av dem med grenseverdier for MMA og homocystein hadde nedsatt nyrefunksjon (24). Hos barn er imidlertid kronisk nyresvikt svært sjelden. Ved forhøyet tHcy må man også huske på muligheten for folatmangel og homocystinuri. Disse vil imidlertid ikke gi økt MMA.

Nyfødtscreening

Spedbarn med kobalaminmangel er i en særstilling av to årsaker. For det første er diagnostikken utfordrende pga. de uspesifikke symptomene som overlapper med andre vanlige tilstander og derfor ofte fører til forsinket diagnostikk. For det andre kan konsekvensene av vitamin B12-mangel for et barn i rask psykomotorisk utvikling, være svært alvorlige. Tidlig diagnostisering og behandling er avgjørende for å unngå potensiell irreversibel nevrologisk skade (28). Selv om kobalaminmangel ikke tilfredsstiller de vanlige kriteriene for å inngå i et nyfødtscreeningprogram, avdekkes maternelt betinget kobalaminmangel hos den nyfødte relativt ofte i nyfødtscreeningprøver.

Vitamin B12 er, som tidligere nevnt, kofaktor for to enzymer, metioninsyntase og metylmalonyl CoA mutase. Redusert aktivitet av det sistnevnte enzymet fører til opphopning av MMA og propionyl CoA. Overflødig propionyl CoA omdannes til propionylcarnitin (C3).

I Norge ble screeningprogrammet for nyfødte fra mars 2012 utvidet fra 2 til 23 sykdommer. To av sykdommene man nå screener for, metylmalonsyreemi og propionsyreemi, har felles screeningmarkør: Propionylcarnitin (C3) (27). En forhøyet C3, og mer spesifikt ratioen C3/C2 (propionylcarnitin/acetylcarnitin), kan altså indikere en av disse to medfødte sykdommene, men avvikende screeningprøve kan også være forårsaket av maternelt betinget vitamin B12-mangel. C3 kan også være falskt forhøyet av ukjent årsak. Hinton et al undersøkte forekomsten av vitamin B12-mangel oppdaget ved nyfødtscreening i 12 stater i USA i perioden 2003-2007 (29). De fant 32 spedbarn med vitamin B12-mangel, 13 av disse med maternelt betinget mangel, 19 med ernæringsmessig vitamin B12-mangel av ukjent årsak. Forekomsten ble beregnet utfra antall levendefødte i perioden i disse 12 statene, hvilket gav en forekomst på 0,88/100 000 fødsel.

Campbell et al rapporterer imidlertid at ikke alle spedbarn med vitamin B12-mangel vil bli oppdaget i nyfødtscreeningprogrammet fordi C3-nivået ikke har steget nok på det tidspunktet hvor screeningprøven taes (48-72 timer postpartum) (18). Forhøyede nivåer av plasma MMA og tHcy kan vanligvis måles hos individer med vitamin B12-mangel før de får hematologiske og neurologiske funn. Siden C3 har en lav sensitivitet for vitamin B12-mangel i nyfødtscreeningen, vil det være hensiktsmessig å måle tHcy og MMA i tillegg. Campbell et al konkluderer med at man bør vurdere om man bør måle både C3, MMA og tHcy i en utvidet nyfødtscreening for å oppdage asymptomatiske nyfødte med vitamin B12-mangel. Man trenger da flere studier for å fastsette optimale referanseområder for MMA og tHcy som minimerer falske positive og negative og for å avgjøre om alle pasienter med vitamin B12-mangel kan oppdages via nyfødtscreening så tidlig som 48-72 timer postpartum.

Sarafoglou et al (28) fastslår også at C3-målingen har begrenset verdi for diagnostikk av vitamin B12-mangel da C3-nivåene ikke er høye nok på tidspunktet hvor screeningprøven taes. De refererer til Mayo-klinikken i Minnesota som har implementert et *lavere referanseområde for C3* (fra $>9,2 \mu\text{mol/l}$ til $>5,2 \mu\text{mol/l}$) samt introdusert en *2. tier test* (supplerende test) for *tHcy* (cutoff $>15 \mu\text{mol/l}$) og *MMA* (cutoff $>5 \mu\text{mol/l}$) for barn med positive C3-prøver. De gjorde en studie som omfattet 363 649 spedbarn og fant 46 nyfødte med unormale C3-nivåer eller C2/C3-ratioer. 11 av disse hadde maternelt betinget vitamin B12 mangel, og alle 11 nyfødte var asymptomatiske da behandling ble igangsatt. Dette gav en oppdagelsesrate på 3,02/100 000 levendefødte. De testet også retrospektivt nyfødtscreeningprøven til et spedbarn fra en annen stat som fikk kliniske symptomer på

vitamin B12-mangel da han var 2 måneder som viste forhøyet MMA/tHcy i filterkortet fra fødsel. Forøvrig ville ingen av de 11 nyfødte Sarafoglou et al diagnostiserte blitt identifisert med C3-grenseverdien Hinton et al benyttet.

I 1999 undersøkte Refsum et al 4985 av blodprøvene fra nyfødtscreeningen i Norge. 3,3 % hadde B12-verdier < 100 pmol/l (n=4874), og 2,7% hadde tHcy-verdier > 15 μ mol/l (n=4712) (21). De fant også at ca 10% av barna hadde vitamin B12-verdier under den nedre referanseverdien for voksne, 150 pmol/l. Disse barna hadde ofte økt tHcy og MMA i tillegg. Refsum henviser til en tidligere artikkel hun har vært medforfatter på og hevder at hvis man kombinerer tHcy > 10 μ mol/l og B12 < 200 pmol/l, eller tHcy > 10 μ mol/l og MMA $> 0,40$ μ mol/l, indikerer resultatet at ca 5% av spedbarna har biokjemiske funn på vitamin B12-mangel. Disse barna er under risiko for å utvikle en klinisk mangel senere i spedbarnsperioden, spesielt hvis de blir fullammet.

3.5.3 Utredning av underliggende årsak til vitamin B12-mangelen

For å avdekke kobalaminmangel generelt er det viktig med en grundig *anamnese* der man bl.a. spør om hereditet, tidligere sykdommer og tidligere kirurgi samt kartlegger om pasienten har tilstrekkelig inntak av vitamin B12. Når det gjelder spedbarn med kobalaminmangel, bør både mor og barn undersøkes siden spedbarns kobalaminmangel oftest er sekundær til maternell vitamin B12-mangel (29). Dersom barnet har godt nok inntak og samtidig en verifisert B12-mangel, vil det være aktuelt å gjøre en del tester mtp. malabsorpsjon.

Én test vil være å *undersøke GI-tractus* for malabsorpsjonsårsaker som cøliaki, Crohns sykdom og ulike former for tarminfeksjon (9). En annen test vil være å *sjekke for antistoffer mot intrinsisk faktor eller mot parietalcellene*, positiv test her indikerer pernisiøs anemi (19). En tredje test er å undersøke magesekken. Et *forhøyet nivå av hormonet serum gastrin* og et *lavt nivå av proenzymet serum pepsinogen* indikerer kronisk atrofisk gastritt. Noen anbefaler *endoskopi* for å bekrefte gastritt og å utelukke gastrisk carcinoid siden pasienter med pernisiøs anemi har økt risiko for denne cancerformen (19). En fjerde test er å undersøke for *proteinuri*. Proteinuri er svært vanlig ved Imerslund Gräsbeck syndrom (IGS), og funn av dette vil kunne være en indikasjon på IGS (9). En femte test vil være å undersøke selve kobalaminabsorpsjonsevnen ved *Schillings test* (19). Da gis en liten dose radioaktivt vitamin B12 (1 μ g) peroralt. Deretter gis en stor dose (1mg) nonradioaktivt vitamin B12 ved injeksjon. Poenget med injeksjonen er at B12-reseptorene, som sitter på leveren, blir midlertidig

okkupert av det nonradioaktive kobalaminet, slik at når det radioaktive kobalaminet taes opp, kan det ikke lagres i kroppen, men blir skilt ut i urinen. Pasientens urin samles opp de neste 24 timene, og hvis <10% av det radioaktive kobalaminet detekteres i urinen, betyr det at for lite ble absorbert. Da blir kobalaminet utskilt med feces istedet, og det bekrefte at pasienten har en malabsorpsjonstilstand. I en artikkel fra 2013 hevder imidlertid Stabler at Schillings test for radioaktiv vitamin B12-absorpsjon ikke lenger er tilgjengelig (19).

Når de ovenfor nevnte tilstander er utelukket, vil det kunne være aktuelt med *gen-analyse* for de kjente mutasjonene som gir medfødt feil i vitamin B12-transport og metabolisme, men dette er som sagt sjeldne årsaker til vitamin B12-mangel hos barn.

3.6 Behandling

Det er viktig å identifisere *årsaken* til en mangeltilstand og behandle denne, hvis mulig, f.eks. antibiotikakur ved *H. pylori*-infeksjon eller glutenfri diett ved cøliaki. Når det gjelder selve *mangeltilstanden*, finnes det i følge Roumeliotis et al (11) ingen standard retningslinjer for behandling av vitamin B12-mangel hos barn, og behandlingsforslagene varierer følgelig.

Kobalamintilskudd finnes i to administrasjonsformer; peroralt som tabletter eller parenteralt som intramuskulære injeksjoner. Studier som omhandler voksne, har vist at disse to behandlingsformene er omtrent like effektive. Pasienter med f.eks. *pernisiøs anemi* kan altså enten behandles med tabletter eller med injeksjoner (19). Det er imidlertid noen tilfeller der injeksjonsbehandling er anbefalt. Hos voksne med alvorlig vitamin B12-mangel og *nevrologiske symptomer* (30), og hos pasienter med usikker compliance, foretrekkes injeksjonsbehandling. I Norge anbefales det også at alle barn med kobalaminmangel bør behandles parenteralt (31).

I Norge finnes det i 3 varianter av selve B12-vitaminet (30):

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. Cyanokobalamin | Vitamin B12 (inj), Betolvex (tbl) |
| 2. Hydroksokobalamin | Vitamin B12 depot (inj), Behepan (tbl) |
| 3. Cyanokobalamin-tanninkompleks | Betolvex (inj) |

Disse har litt ulike egenskaper. Hydroksokobalamin bindes i sterkere grad til haptocorrin og retineres derfor bedre enn cyanokobalamin. Cyanokobalamin-tanninkompleks har imidlertid enda større langtidseffekt fordi den spaltes på injeksjonsstedet og avgir cyanokobalamin langsomt over 2–3 måneder, samt at det er liten utskillelse via nyrene.

Som tidligere antydnet eksisterer det ikke en felles konsensus om definisjonen av kobalaminmangel hos barn. Først når det er utarbeidet aldersjusterte referanseverdier for s-vitamin B12, MMA og tHcy, nærmer man seg en definisjon man kan enes om. Men selv da er det utfordringer knyttet til behandling. Bør alle laboratoriepåviste, men asymptomatiske kobalaminmangeltilstander behandles? Vil alle barn med subklinisk kobalaminmangel utvikle symptomer? Carmel konkluderer i sin artikkel fra 2000 med at alle med symptomatisk kobalaminmangel på ett eller annet tidspunkt må ha hatt preklinisk mangel, men at det likevel er uvisst hvorvidt en preklinisk mangel alltid vil utvikle seg videre, eller om den evt. fluktuerer og kan reverseres av seg selv (7). Han påpeker den økonomiske og logistiske utfordringen ved å behandle alle pasienter med subklinisk kobalaminmangel. På den andre siden vil det være en stor gevinst å forhindre utviklingen av mer alvorlige symptomer, spesielt hos små barn hvor hjernen er i vekst og utvikling. Det trengs ytterligere kartlegging før man kan besvare disse spørsmålene.

3.6.2 Vitamin B12-injeksjoner

Det er flere ulike anbefalte tidsintervallrammer for vitamin B12-injeksjoner. Ca 10% av den injiserte dosen (0,1 mg av 1 mg) blir tatt opp (19). Pasienter med alvorlig mangel bør få 1 mg injeksjoner flere ganger i uken i 1-2 uker, deretter ukentlig inntil klinisk bedring, deretter vedlikeholdsinjeksjoner (19). Cyanokobalamin må settes månedlig, hydroksokobalamin hver 2.-3. måned og cyanokobalamin-tanninkompleks hver 3. måned (30). Forkjemperne for parenteral behandling hevder at compliance og overvåkning er bedre siden disse pasientene regelmessig er i kontakt med helsevesenet.

3.6.3 Høydose peroralt vitamin B12-tilskudd

I følge Stabler er dette både effektivt og har økende popularitet. Hun refererer til en studie som viser at 0,5-4% av radioaktivt merket peroralt vitamin B12 (5-40 µg av 1 mg) kan bli absorbert via passiv diffusjon hos både friske pasienter og pasienter med pernisiøs anemi (19). Anbefalt dosering for peroralt vitamin B12-tilskudd er 1 mg daglig (30). Stabler referer til en randomisert studie som sammenlignet en peroral dose på 2 mg daglig med parenteral behandling (7 injeksjoner på 1 mg cyanocobalamin over 1 mnd. etterfulgt av månedlige injeksjoner) og de viste liknende reduksjoner i MCV og økning i hematokrit. MMA-nivåene var imidlertid lavere ved daglig peroral behandling, og vitamin B12-nivåene var signifikant

høyere. Tre studier har vist liknende resultater, men «case series» har vist varierende resultater. I Norge har ikke de perorale kobalaminpreparatene markedstillatelse, så man må søke legemiddelverket om tillatelse (30). Forkjemperne for peroral behandling sier at compliance vil være bedre fordi tabletter både er mer praktisk og mer behagelig enn injeksjoner. Unntaket er barn da de ofte har vansker med å svelge tabletter.

3.6.4 Oppfølging og behandlingsrespons

Pasienter under behandling for vitamin B12-mangel bør gå jevnlig til kontroll (30). Det er spesielt to ting man er oppmerksom på. For det første kontrolleres *s-kaliumnivået* fordi det kan oppstå et fall i s-kalium når hematopoiesen i benmargen øker, og den tilvante resirkulasjonen av jern, kalium og andre næringsstoffer fra margin reduseres. Ved behov gis kaliumtilskudd. For det andre kontrolleres *terapieffekten* ved å måle Hb og retikulocytter. Behandling av kobalaminmangel gir rask effekt på en rekke symptomer. Komatøse barn gjenvinner bevisstheten i løpet av timer. Barnet drikker og spiser gjerne normalt i løpet av noen dager (4). Antall retikulocytter øker, og MMA og tHcy normaliseres i løpet av en uke. Blodbildet er oftest normalisert etter 6-8 uker. Nevrologiske symptomer, som ufrivillige bevegelser, kan bli forverret intialt før de trekker seg tilbake over uker til måneder (4;19). Normal vekst gjenopptas også i løpet av måneder, inkludert veksten av hodeomkrets. Manglende behandlingsrespons skyldes oftest feil diagnose. Forsinket eller suboptimalt svar tyder på kombinert svikt med folat- og/eller jernmangel. S-ferritin er ofte høyt når kobalaminmangeldiagnosen stilles, men faller raskt når vitamin B12-behandlingen starter og erytrocyttproduksjonen øker (30).

3.6.5 Forebygging

Refsum et al påpeker i sin artikkel fra 2004 at man mangler retningslinjer for diagnose og forebygging av vitamin B12-mangel hos små barn (21). En mulighet er å *måle* vitamin B12, tHcy, MMA eller andre markører hos alle nyfødte. Da vil man kunne oppdage subkliniske kobalaminmangeltilstander. En annen mulighet er å identifisere gravide og ammende mødre som er i *risikozonen* for vitamin B12-mangel, f.eks. vegetarianere (11), kvinner med malabsorpsjon (29) og diabetikere (32). Kvinner med diabetes type 2 som bruker medikamentet metformin, har økt risiko for kobalaminmangel, men mekanismen for metforminindusert kobalaminmangel er ennå ikke helt klarlagt. Kvinner med diabetes type 1

har også økt risiko for kobalaminmangel fordi de har økt risiko for andre autoimmune sykdommer som pernisiøs anemi, cøliaki og automimmun hypotyreose som alle kan gi kobalaminmangel. Gravide og ammende kvinner i risikosonen for kobalaminmangel bør testes og deretter rådes til å ta vitamin B12-tilskudd under graviditeteten og ammeperioden. Daglig anbefalt inntak av vitamin B12 er 2,6 µg for gravide og 2,8 µg for ammende (11).

En tredje mulighet er å anbefale *alle gravide* å ta vitamin B12-tilskudd før og under graviditeteten på lik linje med folat, evt. introdusere *beriking* av vitamin B12 i mel slik man i flere land har gjort med folat. Whitehead (10) refererer i sin artikkel til den nederlandske studien der barn som levde på et makrobiotisk kosthold i spedbarnsalderen hadde vedvarende lave kobalaminnivåer, forhøyet MMA og tHcy og redusert kognitiv funksjon som ungdommer selv etter at de hadde hatt vanlig kosthold i ti år. Han refererer også til en studie som viste at paritet øker risikoen for lav kobalaminstatus hos mødrene. Disse to eksemplene indikerer muligens at kobalamintilførsel via kosten ikke er tilstrekkelig for å fylle opp lave kobalaminlagre eller opprettholde kobalaminnivået ved økt behov, som ved en graviditet. Dersom dette er tilfelle, bør også *alle ammende* kvinner anbefales kobalamintilskudd (13).

En fjerde mulighet er å gi *alle nyfødte* tilskudd av vitamin B12. I følge Ueland et al er det påvist lave konsentrasjoner av kobalamin og forhøyede nivåer av tHcy og MMA hos friske spedbarn, spesielt hyppig hos fullammede barn (24). Observasjoner tyder på at s-vitamin B12 er høyest ved fødsel og deretter reduseres til ca 60% i løpet av de første levemånedene (33). Andre hevder imidlertid at økt MMA og tHcy hos spedbarn er et ufarlig fenomen som ikke er relatert til kobalaminfunksjon. Det kan skyldes økt produksjon av MMA fra mikroorganismer i tarmen, høye mengder av forstadier til MMA i morsmelk, og at når MMA først er dannet, er det vanskelig å fjerne pga. umodne enzymer/organsystemer hos spedbarnet (33). I en norsk studie der man gav kobalamininjeksjoner ved 6 ukers alder til friske spedbarn, ble imidlertid konsentrasjonen av MMA og tHcy redusert til nivåer man vanligvis finner hos eldre barn og voksne med adekvat kobalaminstatus (34). Ved 4 måneders alder hadde barna 75% høyere kobalamin-nivåer og redusert tHcy (fra 7,46 til 4,57 µmol/l) og MMA (fra 0,58 til 0,20 µmol/l). Det kan dermed tenkes at nyfødte er disponert for kobalaminmangel, det vil si en situasjon som tilsvarer den som ligger til grunn for rutinemessig tilskudd av parenteralt vitamin K og peroralt vitamin D til nyfødte/spedbarn. Morsmelk er en utilstrekkelig kilde til både vitamin K og vitamin D, og tilskudd er nødvendig for å forhindre mangel hos barnet. Det er dermed et nærliggende spørsmål om man bør gi alle nyfødte tilskudd av vitamin B12.

3.7 Prognose

Langtidsprognosen for spedbarn med vitamin B12-mangel er avhengig av mangelens alvorlighetsgrad og varighet (17). Jo lenger perioden med vitamin B12 har vart, jo større sannsynlighet for permanent sekvele (19). Molloy et al viser til observasjoner av barn med langvarige lave B12-nivåer i nyfødtp perioden, og selv om nivåene ble korrigert, kunne barna ha tegn til vedvarende nevrologisk og kognitiv påvirkning, inkludert irritabilitet, anoreksi, «failure to thrive», utviklingsmessig regresjon og svak intellektuell utvikling (23). von Scenck et al fant i 1997 13 artikler som beskriver til sammen 25 pasienter med maternelt betinget kobalaminmangel. 12 av barna var ikke fulgt opp, 8 var normale etter behandling, og 5 viste sekvele, bl.a. i form av passivitet, hypotoni, irritabilitet og lite utviklede språkferdigheter (17). Roumelitis et al refererer til en «case series» med 6 spedbarn med behandlet kobalaminmangel der 2 hadde vedvarende motorisk og språklig sekvele. Hun innvender samtidig at det er for få pasienter i studiene til å si noe generelt, at vitamin B12-behandlingen var av uklar varighet, og at det trengs flere oppfølgingsstudier for å klargjøre utfallet ytterligere.

3.8 Forekomst

McLean et al tok for seg den globale forekomsten av folat- og vitamin B12-mangel blant alle aldersgrupper i perioden 1995-2005 (35). Det var imidlertid en utfordring at definisjonen på vitamin B12-mangel varierte fra land til land. Forfatterne brukte landets egen terskelverdi, men hvis flere terskelverdier var tilgjengelige, brukte de den som lå nærmest den vanlige terskelverdien for vitamin B12: 148 pmol/l . Av alle studiene de fant, *valgte de én som skulle representere hvert enkelt land*. Når flere studier var tilgjengelige, var seleksjonsprosessen slik, i prioritert rekkefølge: Den undersøkelsen utført på det høyeste administrative nivået, dernest den nyeste undersøkelsen, så undersøkelsen med flest deltakere.

Det var kun 8 land som hadde undersøkt vitamin B12-status på nasjonalt nivå. De resterende 43 landene der B12-status var undersøkt, gjaldt subnasjonalt eller lokalt nivå. Det var også betydelig variasjon mht. hvilken befolkningsgruppe som var undersøkt. I Afrika hadde man flest studier på skolebarn, i Europa flest studier på kvinner i reproduktiv alder, voksne og eldre. Kun tre land hadde tall for nyfødte.

Under følger en tabell med tall fra studier gjort blant befolkningsgrupper som er relevante for å si noe om kobalaminmangel blant barn. Da er det interessant med målinger gjort blant barn 0-18 år, men også målinger av gravide eller kvinner i fruktbar alder er relevante fordi en gravid kvinne vil kunne overføre en eventuell mangeltilstand til sitt foster.

Studier på nasjonalt nivå

Land	Befolkningsgruppe undersøkt	Antall deltakere (n)	Nedre grense for s-kobalamin	Kobalaminmangel
Tyskland	Kvinner i fruktbar alder	1266	148 pmol/l	14,7%
Storbritannia	Kvinner i fruktbar alder	476	150 pmol/l	11%
USA	Barn 0-11 år	ukjent	148 pmol/l	0%
	Kvinner i fruktbar alder			1,9%
Venezuela	Barn 0-7 år	1795	148 pmol/l	11,4%
	Gravide kvinner	1283		61,3%
Costa Rica	Ammende kvinner	ukjent	148 pmol/l	5%
Frankrike	Voksne, begge kjønn	313	148 pmol/l	0% *
Norge	Nyfødte	4874	100 pmol/l **	3,3%

* Dette var et prosjekt der et utvalg personer ble randomisert til å enten motta et vitamintilskudd som inneholdt folat og vitamin B12, eller placebo. Etter 2 år målte man verdiene til et utvalg av deltakerne, det vil si at ca halvparten av utvalget hadde tatt vitamin- og mineraltilskudd i 2 år, og det er disse verdiene som er oppgitt. Det var ikke angitt hvilke verdier de hadde før behandling.

** Da det ikke er noen etablert nedre grense for nyfødte, brukte de denne verdien.

Studier på lokalt nivå

Nedenfor er land som skilte seg ut fordi de hadde svært høye tall for vitamin B12-mangel.

Land	Befolkningsgruppe undersøkt	Antall deltakere (n)	Nedre grense for s-kobalamin	Kobalaminmangel
India	Friske kontroller, ukjent alder	63 ***	148 pmol/l	49%
Kenya	Skolebarn	512	148 pmol/l	40%
Nepal	Gravide kvinner	1158	150 pmol/l	28%
New Zealand	Kvinner i fruktbar alder	ukjent	150 pmol/l	20%
	Tenåringsgutter			7%

*** I India er vegetarianisme vanlig, og 27% av deltakerne var vegetarianere.

McLean et al har imidlertid en rekke innvendinger til studiene de har kartlagt. For det første var det betydelig variasjon mht. hvilke befolkningsgrupper som var sterkest representert. For det andre kan ikke dataene, spesielt på lokalt nivå, sies å være representative for populasjonen. Det er for få deltakere, mange av undersøkelsene er opprinnelig laget med et annet primærformål enn å kartlegge vitamin B12-status i befolkningen, og status er ofte beregnet hos små populasjoner som man mistenker har en mangel. Dessuten er mange av de tilgjengelige dataene hentet fra de friske kontrollene i kasus-kontrollstudier, fordi man har tenkt at kontrollene er representative for befolkningen generelt. Dette vil gi en falskt lav prevalens av kobalaminmangel dersom kontrollene er ved bedre helse enn befolkningen generelt, og motsatt en falskt høy prevalens dersom populasjonen man har studert har dårligere helse enn populasjonen forøvrig. For det tredje var det stor variasjon i hvilke referanseområder for s-vitamin B12 og evt. MMA og tHcy de ulike studiene benyttet seg av, samt noe uenighet om målemetoder.

Avslutningsvis sier McLean et al at vitamin B12-mangel kan være et offentlig helseproblem i noen land, men at det ikke er noe bevis for at forekomsten er assosiert med utviklingsnivå eller geografisk beliggenhet. Førskolebarn og gravide kvinner, som er mest i risikozonen for mangel, var underrepresentert i datamaterialet sammenlignet med eldre og voksne. For å få en bedre forståelse av kobalaminmangelforekomsten mener McLean et al mener at det er behov for studier som er designet spesifikt for å måle vitamin B12 i hele befolkningen, samt informasjon om kobalaminstatus i risikogrupper, f.eks. blant spedbarn og gravide.

Det er også behov for enighet om en nedre grense for s-vitamin B12 og hvilke indikatorer som er de beste for å bedømme B12-status i ulike aldersmessige og fysiologiske grupper siden det ikke er bevist at dagens terskelverdier også bør gjelde spedbarn og gravide.

Dersom man ser spesifikt på forekomst av kobalaminmangel blant *spedbarn*, hevdet Hinton et al i 2010 at 0,88/100 000 nyfødte i USA hadde vitamin B12-mangel (29). Sarafoglou et al oppjusterte dette tallet i 2011 til 3,02/100 000 levendefødte (28). Ingen av disse studiene kan med sikkerhet si noe om insidensen da screeningmarkøren er lite sensitiv og forekomsten sannsynligvis underestimert. Ueland et al hevder i 2003 at den vanlige oppfatningen er at kobalaminmangel hos barn og ungdommer med et vestlig kosthold er sjeldent (33), men at nyere observasjoner av hyppig forekommende redusert kobalamin og forhøyet tHcy og MMA hos morsmelkernærte spedbarn som responderer på kobalamintilskudd reiser spørsmålet om kobalaminmangel er vanligere enn man hittil har trodd.

4 Resultatene fra OUS

For perioden 1.1.2000-31.12.2012 ved org.enhet Barnemed.avd. Oslo universitetssykehus (OUS) ble det søkt på fire diagnosekoder:

- D518: Andre spesifiserte anemier ved B12-mangel
- D519: Uspesifisert anemi ved vitamin B12-mangel
- E538: Mangel på andre spesifiserte B-vitaminer
- E539: Uspesifisert vitamin B12-mangel

Dette gav totalt treff på 35 pasienter. 11 av pasientene hadde ikke vitamin B12-mangel og var dermed feilklassifisert. (Disse 11 omfattet 4 med jernmangelanemi, 2 med ALL, 1 med sfærocytose, 4 med autoimmun hemolytisk anemi.) Hos 3 av pasientene var ikke vitamin B12 målt, og 1 pasient manglet elektronisk journalnotat. Disse 15 ble dermed ekskludert. Av de gjenværende 20 pasientene fordelte etiologi, symptomer, labverdier og behandling seg slik:

4.1 Etiologi

Utilstrekkelig inntak	Antall barn (n=20)
Maternelt betinget	5
Kosthold med lite kobalamin	2
Ernæringsvansker	1
Malabsorpsjon	
Immerslund Gräsbecks syndrom (IGS)	2
Antrumgastritt, helicobacter pylori	1
Medfødt defekt i kobalaminmetabolismen	
Cbl C-defekt	1
Cbl G-defekt	1
Ukjent årsak	
Ingen påvist årsak til kobalaminmangelen	7

5 barn i alderen 1,5 - 4 mnd. hadde maternell kobalaminmangel, dvs. at deres mangeltilstand var sekundær til en mangeltilstand hos mor. Mødrenes verdier var imidlertid ikke oppgitt. En av mødrene hadde pernisiøs anemi, en annen hadde malabsorpsjon pga. tarmsykdom, mens årsaken til mangel hos de tre siste mødrene var ukjent.

For de 7 barna med ukjent etiologi hadde 5 av dem andre tilstander kan tenkes å være relevante. Dette omfatter MTHFR polymorfisme, Sturge Weber syndrom, Wiskott Aldrich syndrom, partiell hydroksylasesvikt/androgenitalt syndrom og systemisk lupus erytematosus.

4.2 Symptomer og funn

Generelle symptomer/funn	Antall barn totalt (n=20)	Barn med maternell etiologi (n=5)
Slapphet, sliten	9	3
Hodepine	3	
Hårtap	1	
Gastrointestinale		
Kvalme, oppkast	5	1
Redusert vektøkning, vekttap, redusert matlyst	4	1
Magesmerter	3	
Blod i avføringen	2	1
Diaré	2	
Ikterus	2	1
Nevrologiske		
Krampeanfall	3	1
Passiv, dårlig blikk-kontakt	3	
Avflatet vekstkurve for hodeomkrets	2	2
Fascikulasjoner	2	1
Hypotoni	2	1
Annet		
Blek hudfarge	4	2
Bilyd	2	2

Av supplerende undersøkelser for alle barna generelt var det for 4 barn journalført at elektroencefalografi (EEG) var gjort, og 3 av disse hadde patologisk EEG. Den bakenforliggende årsaken til kobalaminmangel hos disse 3 var hhv. cbl C-defekt, maternelt betinget og ukjent årsak. For 2 barn var det journalført at MR caput var gjort, og begge disse hadde patologisk MR caput som viste forsinket myelinisering. I det ene tilfellet var årsaken en cbl C-defekt, i det andre tilfellet var årsaken maternelt betinget kobalaminmangel.

4.3 Diagnostikk

For de 20 pasientene undersøkte jeg laboratorieresultatene for s-vitamin B12, p-tHcy, s-MMA, hemoglobin (Hb), MCV og folat. For 5 av pasientene var ikke tallfestede blodprøvesvar tilgjengelige, enten fordi de var tatt ved et annet sykehus, eller fordi de var tatt før blodprøvesvarene forelå elektronisk. For de resterende 15 fordelte labsvarene seg slik:

Parameter (referanse-område)	Gjennomsnitt		Median	
	< 2 år (n=9)	> 2 år (n=6)	< 2 år	> 2 år
S-vitamin B12 (160-170 pmol/l)	161,4	115,6	119 (57-595)	118,5 (37-172)
P-tHcy (Avhengig av alder. <15 år: <11 µmol/l. >15 år: <15µmol/l)	58,8	26,8	61 (11-120,5)	18,4 (8,1-78)
S-MMA (<0,3 µol/l)	6,3	1,17	3,8 (0,2-24,8)	0,5 (0,4-3,2)
Folat (7-27 nmol/l)	161,8	132,7	42,9 (28-775)	7,9 (5,2-751)
Hb (Avhengig av alder/kjønn. 2-12 mnd: 9-14 g/100mL. 1-120 år: 11-17 g/100mL.)	9,35	10,8	9,2 (7,1-11,4)	12,9 (4,3-13,7)
MCV (Avhengig av alder. 2-5 mnd: 74-115 fl. 12-17 år: 78-98 fl.)	84,4	88,8	88 (72-92)	86,5 (78-110)

Siden en del av disse verdiene er aldersavhengige, er det relevant å skille mellom pasienter yngre og eldre enn 2 års alder. Av 9 barn < 2 års alder lå 7 under nedre grense for s-vitamin B12, 9 over øvre grense for tHcy, 7 over øvre grense for MMA, 6 over øvre grense for folat, 4 under nedre grense for Hb, og ingen av disse anemiene var makrocytære. Av 6 barn > 2 års alder lå 5 under nedre grense for s-vitamin B12, 3 over øvre grense for tHcy, 4 over øvre grense for MMA, 1 over øvre grense for folat, 2 under nedre grense for Hb, men kun en av anemiene var makrocytær. Gjennomsnittlig alder ved innleggelse var 4 mnd. (0,5 mnd. - 15 mnd.) for de 12 barna < 2 års alder, og 13,8 år (7 år - 17 år) for de 8 barna > 2 års alder. Av totalt 20 barn med kobalaminmangel var det 12 jenter og 8 gutter.

4.4 Behandling

De 20 pasientene hadde følgende behandlingsregimer: For 2 pasienter var behandling ikke beskrevet. 17 fikk injeksjonsbehandling, av disse var det spesifisert at 1 fikk cyanokobalamin, mens 9 fikk hydroksokobalamin. Dosene var oftest 1 mg, men dette varierte noe avhengig av alder, vekt og labverdier. 5 pasienter fikk initialt blodtransfusjon. 6 fikk folattilskudd, 2 fikk morsmelkerstatning beriket med kobalamin, og 1 fikk jerntilskudd. 2 pasienter fikk initialt perorale multivitamin tilskudd som senere i journalen ble kritisert for å ikke inneholde kobalamin. Den ene av disse to pasientene fikk da injeksjonsbehandling i stedet.

5 Diskusjon

5.1 Etiologi

Rasmussen et al går grundig gjennom de ulike årsakene til kobalaminmangel i sin artikkel (3). De deler årsakene inn i tre kategorier: Utilstrekkelig inntak, malabsorpsjon og medfødt defekt i kobalaminstoffskiftet. Det angis imidlertid ikke *hvor hyppig* forekommende de ulike årsakene er. Den vanligste årsaken til kobalaminmangel blant spedbarn er maternell kobalaminmangel. Men er utilstrekkelig inntak også den vanligste årsaken blant eldre barn? Eller er da malabsorpsjon vanligere? Dette er nødvendig kunnskap for å mest mulig effektivt sette inn forebyggende tiltak. Rasmussen et al differensierer heller ikke kvantitativt mellom hvilke årsaker som er vanligst *ulike steder i verden*. Å ha kobalaminmangel pga. tarmparasitter er lite utbredt i den vestlige verden, men kan være et betydelig problem andre steder. Dette er også viktig kunnskap når det gjelder forebygging. Dernest er det ukjent hvor stor andel som faktisk *blir utredet* for å finne den underliggende årsaken til mangeltilstanden. Dette vil bl.a. være avhengig av helsevesenets ressurser og rutiner. Men først når man kjenner hvor stor andel som utredes og deretter hvor mange av utredningene som avdekker en bestemt etiologi, evt. konkluderer med ukjent etiologi, kan man bestemme hvilke årsaker som er vanligst. Forøvrig er det ingen metodedel i artikkelen til Rasmussen et al, hvilket vanskeliggjør bedømmelsen av om relevante studier er funnet, og om det er risiko for bias.

5.2 Symptomer og funn

Flere artikler omtaler symptomer og funn ved kobalaminmangel. Det er imidlertid et problem at man i flere av artiklene, bl.a. Stabler (19), *ikke angir om det er barn eller voksne* som omtales. Det foreligger heller ingen omfattende oversikt over *hvor hyppig* de ulike symptomer og funn opptrer. Det finnes noen analyser basert på et begrenset pasientmateriale, men disse er delvis i strid med hverandre. Eksempelvis gjorde Dror et al i 2008 en litteraturbasert samleanalyse av symptomene til 48 fullammede spedbarn med kobalaminmangel og fant at samtlige pasienter hadde megaloblastisk anemi (14). Honzik et al gjorde i 2010 en analyse av 40 morsmelkernærte spedbarn med kobalaminmangel og fant at 63% hadde anemi, og kun 28% hadde megaloblastisk anemi (6). Disse resultatene ser ut til å være i strid med hverandre, men kanskje finnes det en forklaring. Dror et al inkluderer i sin analyse 18 pasienter hvis

mødre hadde pernisiøs anemi og 30 pasienter hvis mødre var vegetarianere. Det kan tenkes at disse to årsakene gir større mangel enn det andre årsaker gjør, og dermed er det logisk at det er mange pasienter med megaloblastisk anemi i hans studie. Honzik et al deler imidlertid sine pasienter inn i to grupper, dem med alvorlig mangel (69 ± 17 ng/l, referanseverdi 200-900, $n=17$) og dem med mildere mangel (167 ± 40 ng/l, $n=23$). Hos dem med alvorlig mangel hadde hele 94% anemi, og den var megaloblastisk hos 65%. Dette stemmer bedre overens med resultatene til Dror et al. Mitt inntrykk er at mange oppfatter megaloblastisk anemi som et typisk funn hos pasienter med kobalaminmangel, men Honzik et al understreker at hematologiske endringer er et sent funn. Forøvrig er disse to artikkelforfatterne enige om at uspesifikke symptomer som utviklingsmessig forsinkelse, hypotoni og vekttap er vanlige symptomer på kobalaminmangel blant spedbarn.

Hvilke symptomer som er kvantitativt vanligst hos *eldre barn*, er ikke gjort rede for i noen av artiklene. Både Louwman et al (15) og Strand et al (16) har imidlertid vist at det er en signifikant sammenheng mellom kognitiv utvikling og kobalamin-nivå. Louwman et al har imidlertid få pasienter i sin studie, og deres egne beregninger for utvalgsstørrelse viser at de ideelt sett skulle hatt ca dobbelt så mange pasienter i hver gruppe. Dermed kan man stille spørsmålstegn ved hvor sikre resultatene deres er. Strand et al påpeker at det er en iboende svakhet ved kohortestudier, som deres egen, at man gjerne påviser assosiasjoner snarere enn kausalitet. De har kontrollert for sosioøkonomisk status, foreldrenes alder, utdanningsnivå og inntekt, barnets ernæringsstatus, ammestatus og deltagelse i barnehage, men det kan fortsatt være konfunderende faktorer de ikke har tatt hensyn til. De etterlyser randomiserte, kontrollerte studier for å påvise kausalitet mellom kobalaminstatus og kognitiv utvikling, men slike studier kan være etisk problematiske.

Både Roumeliotis et al (11), Molloy et al (23) og Pepper et al (8) omtaler symptombildet hos barn med kobalaminmangel, men ingen av disse har noen metodedel i sine kasus- og litteraturstudier, hvilket vanskeliggjør den kritiske vurderingen av om relevante studier er funnet og risiko for bias.

5.3 Patofysiologi

Dror et al omtaler fire teorier for hvordan kobalaminmangel gir *nevrologisk affeksjon*, nemlig ved påvirkning av myelinet, redusert forekomst av s-adenosylmetionin (SAM) som brukes i

metyleringsreaksjoner, ubalanse mellom nevrotoksiske og nevrotrofiske faktorer samt anaerob glykolyse i hjernecellene. Dror et al gjør ikke rede for hvordan de har funnet studiene der kobalaminmangelens patofysiologi forklares, dermed er det igjen vanskelig vite om relevante studier er funnet og vurdere risiko for bias. I tillegg er studien deres fra 2008, og teorier kan både ha blitt lansert og tilbakevist i løpet av de fem siste årene. For å avdekke dette ytterligere måtte man gjort et mer spesifikt søk på patofysiologien bak kobalaminmangel, men en så detaljert kartlegging går utenfor rammene for denne oppgaven.

5.4 Diagnostikk og utredning

Mange artikler har omtalt diagnostikk og utredning av kobalaminmangel. Roumeliotis et al hevder at en vanlig blodprøve med undersøkelse av hematologiske parametre som Hb, MCV, leukocytter og trombocytter vil avsløre en megaloblastisk anemi, evt. leukopeni eller trombocytopeni. Honzik et al viste imidlertid i sin studie at *megaloblastisk anemi er et sent funn* ved kobalaminmangel.

Får man først mistanke om kobalaminmangel, er det vanlig å rekvirere s-vitamin B12, tHcy, MMA og folat. Som tidligere forklart, hefter det imidlertid mye usikkerhet ved s-vitamin B12-verdiene fordi den påvirkes av bl.a. alder, kjønn, graviditet og andre tilstander, fordi de målte verdiene ikke nødvendigvis reflekterer en funksjonell mangel og fordi ulike målemetoder kan gi ulikt resultat. Når det er for lite kobalamin til de kobalaminavhengige reaksjonene, vil man få en akkumulasjon av MMA og tHcy, og det er først ved en slik akkumulasjon at det foreligger en sann kobalaminmangel. Derfor bør man alltid rekvirere tHcy og MMA i tillegg til s-vitamin B12. tHcy og MMA påvirkes av både nyrefunksjon og alder, og selv om det her finnes aldersjusterte referanseverdier, ser det ikke ut til å være enighet om hvilke verdier som gjelder, spesielt for de yngste. Refsum et al, som har foreslått nye referansegrenser for s-vitamin B12, tHcy og MMA for nyfødte, påpeker at deres funn kun er basert på blodprøver, og at de ikke har hatt tilgang til kliniske opplysninger som vil kunne påvirke barnets tHcy og kobalamin, f.eks. mors kobalaminstatus, gestasjonsalder, ammestatus og bruk av lystgass under fødselen. Dette er faktorer det ville vært fordelaktig å kjenne til ved utarbeidelse av referanseverdier. Det ser dermed ut til å være behov for utarbeidelse av *nye referanseområder for s-vitamin B12, MMA og tHcy som er justert for alder, kjønn og graviditet*.

Det har vært foreslått å *screeene alle nyfødte* for kobalaminmangel. C3 og ratioen C3/C2 er markører som måles i det norske nyfødtscreeningprogrammet for å påvise medfødte organiske acidurier, men som også vil kunne stige ved kobalaminmangel. Campbell et al (18) foreslår en felles test der man måler C3, tHcy og MMA. Det er imidlertid usikkert om en kobalaminmangeltilstand vil øke C3 raskt nok til at den er forhøyet ved screeningprøvens tidspunkt. Sarafoglou et al (28) foreslår istedet en to-trinnstest der man kun hos dem med forhøyet C3 og C3/C2 måler MMA og tHcy, men til gjengjeld reduserer terskelverdien for C3 slik at den blir mer sensitiv. Ueland et al (24) påpeker muligheten for å utvikle en test med tandem massespektrometri (ms/ms) på filterpapir hvor man analyserer tHcy og MMA under ett, evt. også metionin for å fange opp noen av pasientene med homocysteinuri. Til slike analyser trengs så små prøvevolumer at kapillærprøver er tilstrekkelig. I det norske nyfødtscreeningsprogrammet er en slik metode for å måle tHcy og MMA under utarbeidelse og kan tenkes brukt bl.a. i et prosjekt for å avdekke kobalaminmangel hos nyfødte {35}.

For å bedre diagnostikken av kobalaminmangel hos barn trengs det altså justerte referanseverdier for s-vitamin B12, tHcy og MMA. Når det gjelder nyfødtscreening, trengs det flere studier for å fastslå om C3 er en sensitiv nok markør på screeningprøvens tidspunkt samt hvilke referanseverdier som gir og færrest falske positive og negative.

Mye av informasjonen om diagnostikk er hentet fra oversiktsartikkelen til Stabler (19), men her er det dessverre ingen metodedel. Med tanke på at Stabler har skrevet artikkelen alene, samt at hun er medforfatter på 1/5 av artiklene hun refererer til (9 av 50), er det muligens en viss risiko for bias. Ueland et al (24) omtaler også diagnostikk i sin litteraturstudie og sier om egen metode at de ut fra en skjønsmessig vurdering har inkludert de mest relevante artiklene. Hvilke momenter de har vektlagt for å inkludere artikler er dermed ukjent.

5.5 Behandling og forebygging

Det finnes flere former for kobalaminbehandling. I følge Stabler kalles vitamin B12-injeksjoner cyanocobalamin i USA og hydroksokobalamin i Europa. (19)

Folkehelseinstituttets reseptregister angir at i løpet av 2012 brukte 8465 pasienter i Norge cyanokobalamin, mens 35 152 brukte hydroksokobalamin (37). Sistnevnte altså det mest brukte i Norge. Disse preparatene er likevel ikke synonyme, de er ulike molekyler med noe forskjellige kjemiske egenskaper.

Carmel stiller i sin artikkel (7) spørsmålet om alle laboratoriepåviste, men asymptomatiske kobalaminmangeltilstander bør behandles. Fortsatt er det uvisst hvorvidt en *preklinisk* mangel alltid vil utvikle seg videre, eller om den evt. fluktuerer og kan reverseres av seg selv. Dersom det hverken er slik at den utvikler seg videre eller reverseres av seg selv, men forblir like under referansegrensen og er vedvarende asymptomatisk, er det usikkert hvor stor praktisk betydning en behandling vil ha. Carmel påpeker den økonomiske og logistiske utfordringen ved å behandle alle pasienter med subklinisk kobalaminmangel. På den andre siden vil det både for den enkelte, familien og samfunnet være en stor gevinst å forhindre utvikling av alvorlige symptomer, spesielt hos små barn der hjernen er i vekst og utvikling. Dette bør kartlegges ytterligere. Man kunne f.eks. bygd videre på studien til Bjørke-Monsen et al, der de viste at kobalamintilskudd til spedbarn gav redusert tHcy og MMA til nivåer som likner det eldre barn har (34). Dette kan være uttrykk for en subklinisk mangel. For å avklare hvilken effekt en behandling ville hatt, kunne man gjort en randomisert, kontrollert studie der man gav den ene gruppen tilskudd, den andre placebo og deretter fulgt dem gjennom noen år med undersøkelser av labresultater, samt motorisk og kognitiv utvikling.

Det er foreslått flere ulike tiltak for å *forebygge* kobalaminmangel. Én strategi er å måle vitamin B12, tHcy, MMA eller andre markører hos alle nyfødte og /eller mor. En annen strategi er å behandle risikogruppene, men da er man avhengig av at noen tar ansvar for å kartlegge risikofaktorene. For å få til en systematisk kartlegging av risiko for kobalaminmangel blant gravide kunne man f.eks. utvidet helsekortet for gravide til å inneholde et felt som dreide seg om ernæringsstatus der gravide ble spurt om de var vegetarianere, og om de hadde noen magetarmproblemer som kunne tyde på malabsorpsjon. En innføring av et slikt ernæringspunkt kunne også forsvares mtp. å øke bevisstheten rundt kosthold i en tid med økt forekomst av fedme og diabetes blant gravide. En annen tilnærming ville være å inkludere blodprøvene vitamin B12, tHcy og MMA ved første graviditetskontroll og dermed identifisere dem som trenger videre oppfølging og utredning.

En tredje strategi er å intervenere på befolkningsnivå ved å enten gi tilskudd til alle gravide og ammende, gi tilskudd til alle spedbarn, eller enda mer generelt ved å berike spesifikke matvarer med vitamin B12. På hvilket nivå man bør sette inn tiltak vil i stor grad avhenge av hvor stor forekomsten av kobalaminmangel er i befolkningen. På den ene siden er dette en tilstand med potensielt svært alvorlige konsekvenser som irreversibel nevrologisk skade, der behandlingen for å hindre dette både er rimelig i pris og enkel å administrere. På den andre

siden vil en intervensjon på befolkningsnivå være et kostbart tiltak dersom dette er relativt sjeldent forekommende. I tillegg kjenner man ikke konsekvensene av å gi kobalamintilskudd til mennesker som ikke trenger det. Folatberiking av mel ble introdusert i USA og Canada for 15 år siden fordi folattilskudd i første trimester beskytter mot nevrallrørsdefekter. I ettertid har man sett at folattilskudd fremmer veksten av etablerte kreftceller, og derfor bør man ikke ha et ukritisk inntak av folat dersom man har adekvat folatstatus (24). Dersom man velger å gi tilskudd til alle gravide og ammende, kan det tenkes at man først bør avklare hvilke årsaker som er hyppigst forekommende bak mors kobalaminmangel. Honzik et al (6) fant i sin studie at flertallet av mødre hadde malabsorpsjonsproblemer som årsak til sin kobalaminmangeltilstand, og da vil ikke perorale kobalamintilskudd nødvendigvis forhindre maternell kobalaminmangel hos spedbarna.

5.6 Prognose

Langtidsprognosen for spedbarn med vitamin B12-mangel er avhengig av mangelens alvorlighetsgrad og varighet. Selv om nivåene blir korrigert, kan barn med mangel i nyfødtp perioden ha tegn til vedvarende nevrologisk og kognitiv påvirkning. Av 25 barn med kobalaminmangel fant von Schenck et al sekvele hos 5, men der var 12 av barna ikke fulgt opp. Roumelitis et al fant sekvele hos 2 av 6 spedbarn med behandlet kobalaminmangel, men innvender selv at det er for få pasienter i studiene til å si noe generelt. For å kartlegge langtidsprognosen for barn med kobalaminmangel trengs flere oppfølgingsstudier, der mangelens grad og varighet, behandlingens regime og varighet, samt respons på behandling inkluderes. Slike oppfølgingsstudier vil kanskje kunne avdekke om det finnes andre faktorer enn mangelens alvorlighetsgrad og varighet som er utslagsgivende for prognosen.

5.7 Forekomst

Det er vanskelig å anslå hvor mange som har kobalaminmangel. Dette skyldes bl.a. at referansegrensene for kobalamin, tHcy og MMA varierer mellom ulike laboratorier, og fordi disse parametrene påvirkes av graviditet, alder og kjønn. Noen hevder at gravide er i risikozonen for kobalaminmangel fordi fosterets vekst og utvikling medfører økt behov for kobalamin. Andre hevder at gravides lave kobalaminnivåer ikke nødvendigvis er et uttrykk for funksjonell mangel, men snarere et fysiologisk fall av kobalamin under graviditeten, og at

gravide derfor bør ha egne referansegrenser (23). Å bruke de vanlige referansegrensene på gravide vil da medføre overestimering av kobalaminmangel.

Noe tilsvarende sees hos nyfødte og spedbarn. Bjørke-Monsen et al har vist at i løpet av de første 6 levemånedene er kobalamin lavere og MMA og tHcy høyere enn hos eldre barn (4). Refsum et al har foreslått noe endrede referansegrenser for de nyfødte (21). Det er imidlertid usikkert hva observasjonene av lavt kobalamin og høyt tHcy og MMA hos mange spedbarn betyr. Det kan enten tyde på at spedbarn er disponert for kobalaminmangel, eller det kan bety at spedbarn har andre normalverdier enn eldre barn og voksne. Å bruke de vanlige referanseverdiene på spedbarn vil altså gi mange falske positive hvis de fysiologisk har andre verdier. Å endre referansegrensene vil medføre mange falske negative hvis de er disponert for mangel. Ved sann kobalaminmangel vil man se tegn på insuffisiens, dvs. at det ikke er tilstrekkelig kobalamin til de to kobalaminavhengige reaksjonene i kroppen, og man får en akkumulasjon av tHcy og MMA. Bjørke-Monsen et al viste i sin intervensjonsstudie at kobalamintilskudd til spedbarn gav redusert tHcy og MMA til nivåer som likner det eldre barn har (34). Reduksjon av forhøyede tHcy- og MMA-nivåer som følge av kobalamintilskudd ser ut til å være behandlingsrespons og dermed en stadfestelse av en sann mangeltilstand hos disse barna. Det er imidlertid uvisst hvilke konsekvenser en slik subklinisk mangel har, og om en behandling vil ha noen effekt utover det rent laboratoriemessige.

Når det gjelder McLeans oversiktsartikkel om den globale forekomsten av kobalaminmangel (35), er det en innvending at det store flertallet av studiene kun hadde målinger av s-kobalamin. Redusert s-kobalamin betyr, som tidligere forklart, ikke nødvendigvis funksjonell mangel. Målinger av s-kobalamin bør derfor kombineres med målinger av tHcy og MMA for å kunne si noe sikkert om kobalaminstatus. Et annet problem er, som artikkelforfatterne selv påpeker, at dataene neppe er representative for populasjonen. Ofte er det for få deltakere, status er beregnet hos små populasjoner man mistenker har en mangel, eller undersøkelsen er laget med et annet formål enn å kartlegge kobalaminstatus i befolkningen. Et eksempel på sistnevnte er undersøkelsen fra Frankrike som viser 0% forekomst av kobalaminmangel, men der halvparten av deltakerne i 2 år var blitt behandlet med vitamintilskudd som inneholdt vitamin B12. Deres verdier er neppe representative for befolkningen. Det er med andre ord for mange usikre faktorer knyttet opp mot de oppgitte verdiene i McLeans oversiktsartikkel til at man kan si noe sikkert om forekomst.

Refsum (21) henviser til en tidligere artikkel hun har vært medforfatter på og hevder at hvis man kombinerer tHcy > 10 µmol/l og B12 < 200 pmol/l, eller tHcy > 10µmol/l og MMA > 0,40 µmol/l, indikerer resultatet at ca 5% av nyfødte har biokjemiske funn på vitamin B12-mangel. Hinton et al hevder at forekomsten av maternell kobalaminmangel blant nyfødte er 0,88/100 000 nyfødte i USA, mens Sarafoglou, etter å ha implementert et lavere referanseområde for C3 1. tier test samt innføring av 2. tier test for MMA og tHcy, oppjusterer deteksjonsraten for spedbarn med maternell vitamin B12-mangel til 3,02/100 000 levendefødte. Selv om Sarafoglou et al oppjusterer forekomsten, er det fortsatt en betydelig diskrepans mellom deres 3,02/100 000 og Refsums 5% (5000/100 000). For å illustrere dette kan man sette opp et regnestykke. I Norge ble det i 2012 født 60 300 barn (38). Med Sarafoglous prevalens gir dette $3,02/100\ 000 \times 60\ 300 = 1,82$ nyfødte med kobalaminmangel i året. Med Refsums prevalens gir dette $60\ 300 \times 0,05 = 3015$ nyfødte med kobalaminmangel i året.

Det er imidlertid noen forskjeller mellom studiene til Sarafoglou og Refsum. For det første har Sarafoglou kartlagt *maternell* kobalaminmangel blant nyfødte, mens Refsum har kartlagt tegn på kobalaminmangel blant nyfødte *generelt*. Av 363 649 pas fant Sarafoglou at 11 hadde maternell kobalaminmangel, og 11 hadde medfødte defekter. Dersom man bruker disse tallene for å se på forekomst av generell kobalaminmangel blant nyfødte, blir raten altså fordoblet til 6,05/100 000, men det er fortsatt langt igjen til Refsums 5%. For det andre er Sarafoglous studie fra USA, Refsums studie er fra Norge, og det kan hende det er noe ulik forekomst av koalaminmangel hos nyfødte i disse to landene. For det tredje har de brukt ulike diagnostiske verktøy. Sarafoglou har screenet ved å bruke C3 som markør, og deretter måle tHcy og MMA hos dem med forhøyet C3. Refsum har målt B12, tHcy og MMA hos samtlige. Dette er trolig den viktigste forskjellen. Selv om Sarafoglou et al har senket referanseområdet for C3, er det usikkert om denne markøren rekker å bli forhøyet på det tidspunktet screeningprøven taes. Det er dermed sannsynlig at den ikke er sensitiv nok, og at det derfor er en del nyfødte som ikke blir fanget opp ved C3-screening. Refsum måler 3 markører i stedet for 1, og disse 3 er standardmarkørene ved diagnostikk av kobalaminmangel i alle aldersgrupper. Refsum endrer noe på referanseverdiene, men i så liten grad at det neppe har stor betydning.

5.8 Svakheter ved resultatene fra OUS

Søk på fire diagnosekoder som omhandler vitamin B12-mangel, avdekket 20 barn med kobalaminmangel i løpet av 12 år ved OUS, og kun 5 av disse ble kategorisert som maternelt betinget kobalaminmangel. Når man tar med i beregningen hvor stort nedslagsfelt Ullevål, Aker og Rikshospitalet har til sammen, er en deteksjonsrate på ca 1,7 barn med kobalaminmangel i året et overraskende lavt antall. Dette kan bety at legene ikke er flinke nok til å *kode* kobalaminmangel når det oppdages, slik at ICD 10 kodeverktøyet ikke er sensitiv nok til å søke opp alle med kobalaminmangel. Man kan anta at en del barn er kodet med generelle koder som forsinket utvikling, ernæringsvansker osv. For en studentoppgave som denne ville det vært et for omfattende arbeid å inkludere andre diagnosekoder som kunne tenke seg å «skjule» en vitamin B12-mangel som årsak. I noen tilfeller kan også diagnosen vitamin B12-mangel blitt stillet etter at epikrisen er skrevet og koden har ikke kommet med da f.eks. MMA ikke analyseres daglig og prøvene først er klare etter at barnet er utskrevet. Det kan imidlertid også bety at kobalaminmangel blant barn er en *underdiagnostisert* tilstand hos dem som er henvist til OUS. Uansett er det her avdekket så få pasienter at det ikke kan trekkes noen konklusjon mht. etiologi, symptombilde eller diagnostikk.

Når det gjelder *diagnostikk*, var det forøvrig påfallende at flere av barna hadde svært høye verdier av folat, hvilket kan være en refleksjon av «metylfolat trap»-fenomenet dvs. at kobalaminmangel fører til en opphopning av N5-metyltetrahydrofolat som ikke kan omdannes til den funksjonelle formen tetrahydrofolat som trengs i dannelsen av DNA. Dermed oppstår altså en funksjonell folatmangel, til tross for høye laborieverdier.

Retrospektive studier, som i denne studien der det ble søkt på diagnosekoder for de siste 12 årene, innebærer en rekke utfordringer. Rent praktisk var det i blant vanskelig å *få tak i informasjonen* fordi notatene var så gamle at de ikke forelå elektronisk, de var ikke scannet inn, eller pasienten ble initialt tatt imot på et annet sykehus som ikke deler journalsystem med OUS. Kun unntaksvis var laborieprøver tatt ved et annet sykehus eller hos fastlege diktert inn i pasientens journal. Dernest hendte det at *relevante prøver ikke var tatt*, eksempelvis fantes det kun målinger av s-vitamin B12 og ikke tHcy eller MMA, evt. var målingene tatt på ulike tidspunkter, ved ett tilfelle etter påbegynt behandling. I tillegg var pasientene ofte *utredet på ulik måte og i ulik grad*. Ved ett tilfelle var pasienten knapt utredet i det hele tatt. I

sum medfører altså retrospektive studier en rekke potensielle feilkilder. For å kartlegge kobalaminmangel hos barn trengs prospektive studier der slike feilkilder kan taes høyde for.

5.9 Svakheter ved denne oppgaven

Jeg har forsøkt å dekke de fleste aspektene ved kobalaminmangel hos barn. En fare ved å gå ut bredt er at det kan gå på bekostning av dybden. Det viste seg imidlertid at de fleste oversiktsartiklene jeg fant om kobalaminmangel hos barn også favnet bredt. For å gå i dybden innen dette temaet måtte man avgrenset til f.eks. kun symptomer eller kun diagnostikk. Etter arbeidet med litteratursøk og gjennomgang av artiklene er imidlertid mitt inntrykk at litteraturen på dette feltet domineres av kasuistikker og studier med få pasienter. Dersom dette er tilfelle, ville det å gå i dybden innen ett enkelt tema også bydd på utfordringer bl.a. mtp. overførbarhet av resultater.

Jeg har ikke hatt noen inklusjonkriterier for hvilke studier jeg har inkludert i oppgaven. Dette er en potensiell kilde til bias. Jeg har gjort et systematisk søk, men artiklene som er inkludert, samt artiklene inkludert fra referanselistene, er valgt ut etter skjønnsmessig vurdering ut fra hvilke artikler jeg mente ville kunne belyse problemstillingene.

Selve litteratursøket som ble utført for å finne relevante artikler, har også noen svakheter. Ved å kun søke på «cobalamin deficiency» og deretter aktivere filtre for alder, fulltekst og type artikkel er man avhengig av at alle artiklene er korrekt merket slik at de siles riktig gjennom filtrene. Den ene artikkelen jeg fikk av veilederen min, «Cobalamin status in children», burde, mtp. at det er en oversiktsartikkel om kobalaminmangel blant barn, dukket opp i artikkelsøket, men det gjorde den ikke. I tillegg var det en avveining å avgrense til kun oversiktsartikler og kliniske forsøk. Dette kan ha medført tap av relevante artikler.

En studentoppgave setter visse rammer, både i tid til rådighet, antall sider og hvilket kunnskapsnivå man har som utgangspunkt. Dette kan også utgjøre en svakhet for oppgaven. I tillegg vil man kanskje som student godta en del påstander fordi man ikke har erfaringsgrunnlag nok til å sette spørsmålsteget ved dem.

6 Konklusjon

I denne oppgaven har jeg gjennom litteratursøk kartlagt etiologi, symptomatologi, patofysiologi, diagnostikk, behandling, prognose og insidens av kobalaminmangel hos barn i alderen 0-18 år, med spesielt fokus på spedbarn. Per i dag eksisterer det verken en felles konsensus om definisjonen av kobalaminmangel hos barn eller en enighet om hvilke referanseområder som bør brukes for s-vitamin B12, total homocystein (tHcy) og metylmalonsyre (MMA). Fordi det er uenighet om referanseområdene og fordi disse tre parametrene påvirkes av en rekke faktorer, bør det innføres nye, felles referanseområder for s-vitamin B12, tHcy og MMA som er justert for alder, kjønn og graviditet.

Noen spedbarn med vitamin B12-mangel oppdages via nyfødtscreeningprogrammet pga. forhøyet propionylcarnitine (C3), men denne markøren er lite sensitiv for deteksjon av kobalaminmangel. Et mulig tiltak for å bedre diagnostikken av kobalaminmangel hos spedbarn, er å teste sensitiviteten ved måling av både C3, tHcy og MMA i filterkort som kunne brukes i en utvidet nyfødtscreening. Før man iverksetter et så omfattende tiltak, kunne man samlet inn data på alle barn < 2 år som har hatt kliniske symptomer på kobalaminmangel ved norske sykehus og gått tilbake i deres filterkort fra nyfødtscreeningen for å se om de kunne blitt diagnostisert med måling av tHcy og MMA i sin nyfødtscreeningprøve. Dette ville gitt et inntrykk av testenes sensitivitet.

Det er usikkert hvor vanlig vitamin B12-mangel er hos spedbarn, men det er grunn til å tro at dette er en underdiagnostisert tilstand. Mulige forebyggende tiltak er å gi vitamin B12-tilskudd til gravide og ammende i risikosonen, til alle gravide og ammende, til alle nyfødte eller til hele befolkningen gjennom beriking av visse matvarer. For å intervensere på mest mulig hensiktsmessig befolkningsnivå bør man kartlegge hvilke årsaker som er hyppigst forekommende, samt hvor utbredt vitamin B12-mangel er blant barn i Norge.

Referanseliste

- (1) Daae LNW, Urdal P, Birkeland GS. S-vitamin B12, elektronisk blåbok, laboratoriemedisinske undersøkelser ved Oslo-sykehusene. Oslo: Ullevål universitetssykehus, 2012.
www.uus.no/labus/index.asp?Bok=1&Kap=2&Par=230&Boknavn=Laboratoriemedisinske%20unders%F8kelser%20ved%20Oslo-sykehusene (05.07.2013)
- (2) Lieberman M, Marks AD. Marks' Basic Medical Biochemistry. Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
- (3) Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001 (1); 138: 10-7.
- (4) BJORKE-MONSEN AL, UELAND PM. Cobalamin status in children. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 111-9.
- (5) BJORKE-MONSEN AL, UELAND PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003 (1); 78: 7-21.
- (6) Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruby E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency - what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol* 2010 (6); 14: 488-95.
- (7) Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51: 357-75.
- (8) Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol* 2011 (6); 22: 619-23.
- (9) Grasbeck R. Imerslund-Grasbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:17.
- (10) Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 2006 (2); 134: 125-36.
- (11) Roumeliotis N, Dix D, Lipson A. Vitamin B12 deficiency in infants secondary to maternal causes. *CMAJ* 2012 (14); 184: 1593-8.
- (12) Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008 (2 suppl); 29: 126-131.
- (13) Halicioglu O, Asik AS, Sutcuoglu S, Atabay B, Turker M, Akbay S, et al. Nutritional B12 deficiency in infants of vitamin B12-deficient mothers. *Int J Vitam Nutr Res* 2011 (5); 81: 328-34.
- (14) Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008 (5); 66: 250-5.

- (15) Louwman MWJ, van Dusseldorp M, van de Vijver FJR, Thomas CMG, Schneede J, Ueland PM, et al. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *Am J Clin Nutr* 2000;72:762-9.
- (16) Strand TA, Taneja S, Ueland PM, Refsum H, Bahl R, Schneede J, et al. Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12-18 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 310-7.
- (17) von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997 (2); 77: 137-9.
- (18) Campbell CD, Ganesh J, Ficicioglu C. Two newborns with nutritional vitamin B12 deficiency: Challenges in newborn screening for vitamin B12 deficiency. *Haematologica* 2005 (12 suppl); 90: 119-21.
- (19) Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013 (21); 368: 2041-2.
- (20) Champe P.C., Harvey RA, Ferrier RF. Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry. 4.utg. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- (21) Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004 (10); 50: 1769-84.
- (22) Sandberg S. S-vitamin B12, laboratoriene Haukeland universitetssjukehus. Bergen: Haukeland universitetssjukehus, 2011. <http://www.helse-bergen.no/fagfolk/laboratoriene/analyseoversikt/Lists/Analyseoversikt/DispForm.aspx?ID=380&Source=http%3A%2F%2Fwww%2Ehelse-bergen%2E%2Ffagfolk%2Flaboratoriene%2Fanalyseoversikt%2FSider%2Flaboratorium-for-klinisk-biokjemi%2Easpx> (03.08.2013)
- (23) Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008 (2 suppl); 29: 101-11.
- (24) Ueland PM, Schneede J. Measurement of methylmalonic acid, homocysteine and methionine in cobalamin and folate deficiencies and homocysteinuria. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008 (6);128: 690-3.
- (25) Sandberg S. MMA, laboratoriene Haukeland universitetssjukehus. Bergen: Haukeland universitetssjukehus, 2012. <http://www.helse-bergen.no/fagfolk/laboratoriene/analyseoversikt/Lists/Analyseoversikt/DispForm.aspx?ID=417&Source=http%3A%2F%2Fwww%2Ehelse-bergen%2E%2Ffagfolk%2Flaboratoriene%2Fanalyseoversikt%2FSider%2Flaboratorium-for-klinisk-biokjemi%2Easpx> (03.08.2013).
- (26) Daae LN, Urdal P, Birkeland GS. P-Homocystein, elektronisk blåbok, laboratoriemediske undersøkelser ved Oslo-sykehusene. Oslo: Ullevål universitetssykehus, 2013.

www.uus.no/labus/index.asp?Bok=1&Kap=2&Par=91&Boknavn=Laboratoriemedisinske%20unders%F8kelser%20ved%20Oslo-sykehusene (05.07.2013).

- (27) Pettersen RD. Utvidet nyfødtscreening: Sykdomspanel og praktiske rutiner. Oslo: Oslo universitetssykehus, 2011. <http://www.oslo-universitetssykehus.no/SiteCollectionDocuments/Utvidet%20nyf%C3%B8dtscreening.pdf> (08.08.2013).
- (28) Sarafoglou K, Rodgers J, Hietala A, Matern D, Bentler K. Expanded newborn screening for detection of vitamin B12 deficiency. JAMA 2011 (12); 305: 1198-200.
- (29) Hinton CF, Ojodu JA, Fernhoff PM, Rasmussen SA, Scanlon KS, Hannon WH. Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected through expanded newborn screening - United States, 2003-2007. J Pediatr 2010 (1);157: 162-3.
- (30) Fjeldstad T, Spigset O, Aass H, Kummen AM, Loennechen T, Melien Ø, et al. Norsk legemiddelhandbok: Cyanokobalamin, hydroksokobalamin. Oslo: Fagbokforlaget, 2013. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/48742/?ids=48743#i48743> (13.08.2013.)
- (31) Hellebostad M, Zeller B. Generell veileder i pediatri: Megaloblastanemier. Norsk barnelegeforening, 2009. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/hematologi-og-onkologi/anemier/megaloblastanemier> (26.08.2013.)
- (32) Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? Journal of Diabetes & Metabolic Disorders 2013 (17); 12.
- (33) Ueland PM, Monsen AL. Hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiencies in infants and children. Clin Chem Lab Med 2003 (11); 41: 1418-26.
- (34) BJORKE-MONSEN AL, TORSVIK I, SAETRAN H, MARKESTAD T, UELAND PM. Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation. Pediatrics 2008 (1); 122: 83-91.
- (35) McLean E, de BB, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. Food Nutr Bull 2008 (2 suppl); 29: 38-51.
- (36) Personlig kommunikasjon med Trine Tangeraas, overlege dr.med. Nyfødtscreeningen, OUS. (23.08.2013.)
- (37) Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. www.reseptregisteret.no (22.08.2013).
- (38) Fødselstall i 2012. Oslo: Statistisk sentralbyrå, 2013. <http://www.ssb.no/fodte/> (25.09.2013).