

ALEKSANDRA PANKIEWICZ, *ANNA ADAMOWICZ-SALACH, MAREK KARWACKI,
KATARZYNA PAWELEC, KATARZYNA ALBRECHT, EWA CELI, KATARZYNA PAWELEC,
BARBARA SIKORSKA-FIC, BARTOSZ CHYŻYŃSKI, MICHAŁ MATYSIAK

Analiza obrazu klinicznego niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ u dzieci

Clinical manifestation of vitamin B₁₂ deficiency in children – analysis

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

Summary

Diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency could be difficult due to various and rather un-specific symptoms and often late manifestation in hematological findings. B₁₂ has a crucial role as cofactor of many metabolic pathways and has essential role in many processes such as DNA synthesis, neuron myelination and gluconeogenesis. Blood smear has a huge role in early diagnosis and should be performed. B₁₂ deficiency is not very common, however could be underestimated especially in developing countries. In children main cause of deficiency is exclusively breastfeeding by vitamin B₁₂ depleted mothers. Consequences of low intake in children are more severe than in adults, because of lower liver storage. Early detection and treatment is very important, because long term deficiency could result in persistent neurological damage. Coexistence iron or folate deficiencies could result delay in diagnosis. In this article different manifestation and laboratory findings in group of children with B₁₂ deficiency is described.

WSTĘP

Niedobór witaminy B₁₂ jest jedną z rzadszych przyczyn niedokrwistości u dzieci (1-3). Występowanie niedoboru tej witaminy stanowi kilka procent niedokrwistości ogółem (1). Wartość ta wydaje się zaniżona, co związane jest z trudnością w rozpoznawaniu niedoboru i jego maskowaniem przez niedobory innych składników pokarmowych, często ze sobą współistniejące (4-6). Szacuje się, że w krajach rozwijających niedobór witaminy B₁₂ może występować nawet u 40% populacji (2, 4, 6, 7).

Źródłem witaminy B₁₂ są składniki pokarmowe pochodzenia zwierzęcego, takie jak: mięso, mleko, jajka (1-3, 5, 8). Wchłanianie i dostępność tej witaminy z poszczególnych

produktów jest różna i zależy od sposobu przygotowania (4). W grupie ryzyka niedoboru są wegetarianie, weganie i osoby spożywające małe ilości mięsa (2, 3, 5, 8). Dzielne zapotrzebowanie na witaminę wynosi 2,4 µg u dorosłych oraz od 0,4 do 2,4 µg u dzieci (9-11). Dla niemowląt karmionych piersią jedynym źródłem tej witaminy jest pokarm matki. W przypadku niedoboru u matki dziecko otrzymuje zmniejszoną jej ilość (8, 12). Zapasy witaminy B₁₂ zgromadzone podczas życia płodowego wynoszące około 25 µg i magazynowane są w wątrobie noworodków (5, 7, 11, 13, 14). Przyjmuje się, że wystarczą na 6-8 miesięcy (3, 13). W przypadku niedoboru witaminy u matki ilość zmagazynowanej witaminy jest znacznie mniejsza i wynosi około 2-5 µg (13, 14). Dla porównania u dorosłych ilość zmagazynowanej witaminy wynosi 2-3 mg

i wystarcza na kilka lat, zanim pojawią się objawy niedoboru (4, 7). Zawartość witaminy B₁₂ w mleku matek z niedoborem jest mniejsza (50-80 ng/l) niż u matek z prawidłowym stężeniem (180-300 ng/l) (4). Zawartość witaminy B₁₂ w mleku matki od 12. tygodnia ulega obniżeniu (11, 14-16). Często na obraz niedoboru witaminy B₁₂ nakładają się niedobory innych składników – żelaza, kwasu foliowego, co może opóźniać właściwe rozpoznanie (6).

Niedobór witaminy B₁₂ u matki może być spowodowany niedostateczną podażą, zaburzeniem wchłaniania lub metabolizmu. Można wyróżnić trzy główne przyczyny niedoboru witaminy B₁₂. Pierwsza to niedobór witaminy związanej z niedostateczną podażą w diecie, druga spowodowana zaburzeniami wchłaniania, np. w zespole krótkiego jelita, trzecia – wrodzonym zaburzeniem transportu witaminy i zaburzeniami metabolizmu komórkowego (1, 5, 8, 16, 17). Poszczególne przyczyny zestawiono w tabeli.

Witamina B₁₂ jest kofaktorem reakcji metylacji homocysteiny do metioniny oraz przemian metylomalonylo-CoA, bierze także udział w metabolizmie folianów (1, 5, 18). Objawy niedoboru są związane z jej rolą w szlakach metabolicznych, udziałem w syntezie kwasów nukleinowych, przebiegiem glukoneogenezy oraz mielinizacją włókien nerwowych (1, 18-20). Uważa się, że objawy neurologiczne są pochodną zaburzeń mielinizacji, zaburzonej proporcji między S-adenosylometioniną a S-adenosylhomocysteiną, akumulacji kwasu mlekowego oraz niewyrównanych stężeń TNF (ang. *tumour necrosis factor a*) i EGF (ang. *epidermal growth factor*) (2). Objawy neurologiczne mogą występować w postaci apatii, osłabienia napięcia mięśniowego, występowania ruchów mimowolnych i drgawek, a także zaburzeń równowagi oraz opóźnienia rozwoju psychoruchowego (2, 3, 5, 7, 17-21). Zaburzenia neurologiczne mogą poprzedzać odchylenia hematologiczne, co często jest przyczyną opóźnienia właściwego rozpoznania (1, 5, 6, 12, 17). Defekty syntezy

DNA mają swoje odzwierciedlenie w zaburzeniach układu krwiotwórczego (1). Krwinki czerwone mają zwiększoną objętość (MCV), trzeba jednak pamiętać, że w momencie współwystępowania niedoboru żelaza obraz morfologii może nie być jednoznaczny (5). W rozmazie krwi obwodowej stwierdza się anizocytozę, obecne są owalne makrocyty oraz hipersegmentacja jąder granulocytów (1-3, 5). W przypadku długo utrzymującego się niedoboru liczba neutrofilii i płytek krwi także ulega obniżeniu (1, 3). Szpik jest bogatokomórkowy, z odnową megaloblastyczną (1, 3). Upośledzona synteza kwasów nukleinowych widoczna jest także w zaburzeniach funkcji innych, szybko dzielących się komórek, takich jak nabłonki śluzówek przewodu pokarmowego (16). Tłumaczy to obserwowane często objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: niechęć do przyjmowania pokarmów, wymioty itd. W surowicy wykrywa się zwiększone stężenie homocysteiny, a w moczu zwiększone wydalanie kwasu metylomalonowego, które są metabolitami pośrednimi w reakcjach katalizowanych przez witaminę B₁₂ (1, 3, 5-8, 17, 21, 22). Może również występować zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz podwyższone stężenie bilirubiny, co związane jest z nieefektywną erytropoezą i apoptozą niedojrzałych prekursorów układu czerwonego (1, 3, 15).

CEL PRACY

Celem pracy jest analiza obrazu klinicznego niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ u pacjentów pediatrycznych oraz porównanie z danymi dostępnymi z piśmiennictwa.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono analizę obrazu klinicznego niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM w latach 2015-2019, u których było to rozpoznanie główne

Tab. 1.

Niedostateczna podaż	Zaburzenia wchłaniania	Zaburzeniu transportu/metabolizmu witaminy B12 i zaburzeniami
Wegetarianie, weganie	Zespół krótkiego jelita	Niedobór transkobalaminy II
Dieta niedoborowa/eliminacyjna	Niedokrwistość Addisona-Biermera	Zaburzenia syntezy metylokobalaminy i adenozynekobalaminy
	Niewydolność trzustki	
	Choroby zapalne jelit	
	Choroba Imerslund-Gräsbecka	
	Zespół Zollingera-Ellisona	
	Parazytozy	
	Zakażenie H. pylori	
	Przyjmowanie IPP	

Źródło: 1, 7, 25,

lub współistniejące. Badaną grupę stanowiło 13 dzieci w wieku od 5 miesięcy do 13. roku życia. Zestawiono przyczyny niedoboru witaminy B₁₂, zwrócono uwagę na odchylenia w obrazie klinicznym, badaniach laboratoryjnych i korelację ze stężeniem witaminy B₁₂.

WYNIKI

W pracy porównano występowanie objawów klinicznych u 13 dzieci w wieku od 5. m.ż. do 13. r.ż. W badanej grupie było 10 chłopców i 3 dziewczynki. W najliczniejszej grupie, którą stanowiło 10 pacjentów, niemowląt i dzieci do 2. r.ż., najczęstszą przyczyną niedoboru B₁₂ była dieta niedoborowa składająca się głównie z mleka matki, przy niedostatecznej podaży pokarmów uzupełniających. U 23% matek (3/13 matek) stwierdzono niedobór witaminy B₁₂. U pozostałej 3 dzieci przyczyną niedoboru był zespół Imerslund-Gräsbecka, niedobór IF typu dziecięcego oraz zespół krótkiego jelita. W tabeli 2 podsumowano przyczyny niedoboru zależnie od wieku dzieci. U wszystkich dzieci dominującymi objawami były bledność powłok skórnych (13/13) oraz zaburzenia łaknienia (8/13). Te ostatnie manifestowały się jako niechęć do przyjmowaniu innych pokarmów niż mleko matki i osłabieniem apetytu. Pozostałe obserwowane objawy to: osłabienie (2/13), zmniejszenie aktywności (3/13), apatia (4/13). Wśród neurologicznych objawów niedoboru witaminy B₁₂ występował brak postępów w rozwoju psychoruchowym/regresję rozwoju psychoruchowego (5/13), drgawki (1/13), zaburzenia chodu o typie uszkodzenia tylnosnurowego i zaburzenia równowagi (1/13). Inne stwierdzane objawy to: zapalenie śluzówek jamy ustnej (3/13), niedobór masy ciała (3/13), niedobór wzrostu (1/13), zaburzenia snu (3/13), stany podgorączkowe

bez cech infekcji (1/13), drażliwość (3/13), hepatosplenomegalia (2/13). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli 2. W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy u części pacjentów stwierdzano podwyższone wartości MCV (7/13), u pozostałych wyniki były w normie lub obniżone. W rozmazie krwi obwodowej obecne były makrocyty i hipersegmentacja jąder granulocytów. U jednego z pacjentów stwierdzono, prócz niedokrwistości, obniżoną liczbę płytek krwi, natomiast u drugiego pancytopenię. Współistniejący niedobór żelaza wykryto u trójki dzieci (3/13), w jednym przypadku stwierdzono hipoalbuminemię i obniżenie stężenia białka całkowitego (1/13). Zwiększone stężenie kwasu foliowego w surowicy wykryto u 4 dzieci (4/13), natomiast zwiększone stężenie żelaza w surowicy w 3 przypadkach (3/13). W pozostałych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną aktywność LDH (2/13), podwyższone stężenie kwasu moczowego (1/13 – dziecko wymagało zastosowania allopurinolu), a także zaburzenia w koagulogramie (wydłużony INR i APTT, wzrost stężenia d-dimerów – 1/13). Zmiany w badaniu ogólnym moczu pod postacią białkomoczu stwierdzono w jednym przypadku, chłopiec jest diagnozowany w kierunku zespołu Imerslund-Gräsbecka.

W ponad połowie przypadków wykrycie makrocytozy i współistniejących odchylen w rozmazie krwi obwodowej były powodem wykonania badania stężenia witaminy B₁₂. W pozostałych przypadkach badanie wykona typowe objawy kliniczne. U 6 pacjentów wyjściowe stężenie witaminy B₁₂ było nieoznaczalne, przy czym 5 z nich miało nasilone objawy niedoboru (definiowane jako występowanie przynajmniej 5 objawów niedoboru). W tabeli 3 zestawiono występujące objawy z wynikami badań.

Tab. 2.

Wiek	Karmienie piersią, brak pokarmów dodatkowych	Zespół Imerslund-Gräsbecka	Dziecięca postać Addisona-Biermera	Zespół krótkiego jelita
5 m	+			
7 m	+			
8 m	+			
11 m	+			
13 m	+			
14 m		+		
15 m	+			
15 m	+			
15 m	+			
18 m	+		+	
2 lata	+			
13 lat				+
Suma	10	1	1	1

Tab. 3. Analiza objawów towarzyszących niedoborowi witaminy B₁₂

Objawy	Wiek												
	5 m	7 m	8 m	11m	13m	14m	15m	15m	15m	18m	18m	2 lata	13 lata
apatia	+			+	+			+		+			
bladość	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A	+	+		+	+			+					
B											+		
drgawki								+					
aktywność					+	+		+					
apetyt ↓		+	+	+	+	+		+	+			+	+
masa ciała ↓				+	+		+						
wzrost ↓					+								
osłabienie											+		+
drażliwość		+		+		+					+		
zaburzenia snu						+					+		+
zapalenie jamy ustnej			+	+						+			
HSM													+
↓ PLT	+										+		+
↓ WBC													+
INR, APTT													+
↑ temperatura										+			
stężenie B12 [pmol/l]	< 61	< 61	105	120	< 61	< 61	82	< 61	118	< 61	73	101	< 61
stężenie Fe	H	H	L	N	L	N	N	H	N		N	L	
stężenie KF	H	H	N			H		H			N	N	
HGB [g/dl]	10,3	7,7	6,4	8,9	5,4	8,7	8,3	9,8	7,8	6,6	11,7	7,1	5,7
RBC [mln/ul]	3,1	2,5	4,2	2,5	1,4	2,5	3,5	2,5	2,9	1,8	3,4	5,2	1,4
MCV [fl]	H	H	L	H	N	H	N	H	N	H	L	L	H
rozmaz*	+				+	+	+	+	+	+			

* Rozmaz krwi obwodowej megalocyty, makrocyty

A – regresja/zahamowanie rozwoju psychoruchowego; B – zaburzenia o charakterze uszkodzenia sznurów tylnych; HSM – hepatosplenomegalia Zaburzenia krzepnięcia

Już po pierwszej dawce witaminy B₁₂ (stosowany schemat leczenia: 1 µg/kg m.c. tygodniowo) u wszystkich dzieci zaobserwowano istotną różnicę w zachowaniu. Rodzice zgłaszali, że ich dzieci stały się bardziej aktywne, nawiązują kontakt wzrokowy. Parenteralną podaż witaminy B₁₂ kontynuowano do momentu normalizacji jej stężenia, uzyskując jednocześnie ustąpienie niedokrwistości i poprawę w za-

kresie funkcji poznawczych i społecznych. Ustępowały także zaburzenia łaknienia, dzieci chętnie próbowały nowych pokarmów uzyskując przyrost masy ciała. U dwójki dzieci w pierwszym etapie leczenia witaminą B₁₂ wystąpił epizod drgawek o charakterze uogólnionym. W pojedynczym przypadku obserwowano nawrót niedoboru witaminy po 2 latach od zakończenia leczenia.

DYSKUSJA

Niedobór witaminy B₁₂ daje szerokie spektrum objawów, często niespecyficznych, które są związane z wiekiem dziecka oraz stopniem niedoboru (20, 23). Nierzadko przebiegać pod postacią objawów sugerujących inne rozpoznanie, takie jak białaczka czy DIC, co może stwarzać trudności diagnostyczne. Za zaburzenia w koagulogramie może odpowiadać wzrost stężenia homocysteiny (24).

U dorosłych objawy neurologiczne spowodowane niedoborem witaminy B₁₂ występują znacznie rzadziej, co jest spowodowane przez większe zapasy wątrobowe (4, 21). U małych dzieci ilość zmagazynowanej w okresie płodowym witaminy są ograniczone (4, 8). Przy dodatkowym niedoborze witaminy B₁₂ u matki zapasy u noworodka szybko się wyczerpują, a dodatkowo karmienie piersią nie zapewnia dostatecznej podaży (3, 13, 15, 21). Należy pamiętać, że niedobór może występować już w pierwszym kwartale, jak opisano w pracy Sobocińska-Mirskiej (25). Dodatkowo na obserwowane objawy ma wpływ intensywny rozwój układu nerwowego w tym okresie (19, 21).

Nierzadko ze względu na późniejsze występowanie zmian w morfologii, w stosunku do objawów neurologicznych, postawienie właściwego rozpoznania może być utrudnione (6). Hematologiczne manifestacje niedoboru witaminy B₁₂ są całkowicie odwracalne, a parametry szybko ulegają normalizacji po zastosowaniu leczenia (8, 12). Natomiast niektóre zaburzenia neurologiczne mogą mieć charakter przewlekły i mieć wpływ na dalszy rozwój dziecka (2, 5, 12, 17, 20, 21). Witamina B₁₂ jest kofaktorem reakcji, w których dochodzi do upośledzenia metabolizmu lipidów biorących udział w tworzeniu osłonek mielinowych. Prowadzi to do zaburzenia struktury mieliny oraz zaburzenia procesu mielinizacji włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym i mózgu, a także do następczej degeneracji aksonów (4, 19). Mielinizacja szlaków nerwowych jest najbardziej aktywna w pierwszych miesiącach życia, co tłumaczy nasilone objawy neurologiczne w niedoborze witaminy B₁₂ u małych dzieci (4, 21). Dodatkowo podwyższony poziom homocysteiny może nasilać efekt neurotoksyczności za sprawą nadmiernej stymulacji receptorów NMDA (ang. *N-methyl-D-aspartate*). Kolejną przyczyną jest zaburzenie proporcji między TNF a EGF oraz akumulacja kwasu mlekowego (2, 4, 20). Niecałkowite ustąpienie zmian neurologicznych jest skorelowane z głębokością niedoboru oraz okresem jego trwania (2, 3, 5, 18, 20, 21).

Aby zapobiec niedoborowi witaminy B₁₂, istotna jest identyfikacja grup ryzyka i ewentualna prewencja (2, 5, 21). W związku z rolą diety matek w niedoborze witaminy B₁₂ ważne jest, aby wywiad lekarski uwzględniał analizę sposobu odżywiania (5, 18). Wczesne wykrycie ewentualnego niedoboru oraz poszukiwanie jego przyczyn może zapobiec wystąpieniu objawów u dziecka (2, 8, 12, 18, 21).

Dieta oparta wyłącznie na mleku matki, szczególnie w przypadku, gdy stwierdza się u niej obniżone stężenie witaminy B₁₂, nie jest odpowiednia dla dziecka w okresie rozwojowym (5, 8, 12, 20). Manifestacją niedoboru witaminy B₁₂ są zaburzenia łaknienia i niechęci przyjmowania pokarmów (12, 15). Jest to spowodowane uszkodzeniem nabłon-

ków śluzówek przewodu pokarmowego, zanikiem brodawek językowych i zaburzeniami smaku (16). Tworzy się błędne koło – niemożność rozszerzenia diety prowadzi do nasilania się niedoboru. Dlatego ważną rolę ma edukacja rodziców w sprawie stosowania prawidłowej diety, roli pokarmów uzupełniających po ukończeniu 6. m.ż. (6). Zawartość witaminy B₁₂ w pokarmie matki ulega w tym okresie znacznemu obniżeniu i nie pokrywa zapotrzebowania (14). W tym miejscu warto też wspomnieć o możliwości współistnienia niedoboru witaminy B₁₂ z niedoborem innych składników pokarmowych, takich jak żelazo i kwas foliowy. Dlatego u dzieci w morfologii krwi obwodowej mogą nie występować typowe objawy niedoboru witaminy B₁₂, takie jak wysokie MCV (5, 8, 17, 22, 23). U dzieci z dietą niedoborową warto wykonać badanie stężenia witaminy B₁₂, nawet gdy MCV jest prawidłowe lub obniżone (8, 23). Niektóre przypadki braku ewidentnej poprawy po leczeniu niedokrwistości preparatem żelaza spowodowane są niewykryciem niedoboru witaminy B₁₂ (15). Ważną rolę w diagnostyce niedokrwistości o nieznannej etiologii ma ocena krwinek czerwonych w rozmazie mikroskopowym, ponieważ czasami jedyną manifestacją może być obecność pojedynczych makrocytów oraz hipersegmentacji jąder neutrofilii (1, 3, 22). Niektórzy autorzy mają wątpliwości co do miarodajności oznaczania stężenia witaminy B₁₂, ze względu na czynniki mogące wpływać na wiarygodność pomiaru (6, 16). Dlatego twierdzą, że czulszymi wskaźnikami są metabolity przemiany B₁₂, czyli kwas metylomalonowy oraz homocysteina (6, 16, 17). Warto jednocześnie pamiętać, że stężenie homocysteiny wzrasta także przy niedoborze kwasu foliowego i witaminy B₆ (14, 16).

W każdym przypadku stwierdzenia niedokrwistości megaloblastycznej należy oznaczyć stężenie witaminy B₁₂. W sytuacji jej niedoboru podaż kwasu foliowego może przynieść chwilową poprawę wyników laboratoryjnych, natomiast objawy neurologiczne spowodowane niedoborem witaminy B₁₂ mogą ulec nasileniu (5).

Epizody drgawek występujące niekiedy w trakcie leczenia witaminą B₁₂ nie należą do częstych powikłań, choć w literaturze opisywane są przypadki podobnych zaburzeń (18). Można je wytłumaczyć wystąpieniem nadmiernej aktywacji dotychczas nieaktywnych szlaków przemiany witaminy B₁₂ i folianów, przejściowym zaburzeniem szlaków metabolicznych z następowym zaburzeniem proporcji między stężeniem witaminy B₁₂ i folianami (18).

Niektóre epizody drgawek są krótkotrwałe i ustępują samoistnie, inne wymagają podaży leków przeciwdrgawkowych (26). Dzieci, szczególnie te z wyjściowo niskim stężeniem witaminy B₁₂, które leczone są pozajelitową postacią witaminy, należy uważnie obserwować. Natomiast wszystkie dzieci, u których w przeszłości rozpoznano niedobór witaminy B₁₂, powinny być monitorowane po zakończeniu leczenia, mieć kontrolowaną morfologię i stężenie witaminy B₁₂. Należy pamiętać, że niedobór witaminy B₁₂ może ponownie wrócić w momencie wyczerpania zapasów wątrobowych. Zawsze należy też dążyć do ustalenia najważniejszej przyczyny niedoboru witaminy B₁₂, uwzględniając również te, które występują rzadziej, takie jak zespół Imerslund-Gräsbecka czy niedobór IF typu dziecięcego (9).

WNIOSKI

Niedobór B₁₂ daje szerokie spektrum objawów, często niespecyficznych, dlatego należy go uwzględnić w diagnostyce różnicowej pancytopenii i zaburzeń krzepnięcia.

Neurologiczne manifestacje niedoboru witaminy B₁₂ niezadko poprzedzają objawy hematologiczne.

Oznaczenie stężenia witaminy B₁₂ oraz homocysteiny i wydalania kwasu metylomalonowego mogą pomóc

w wykryciu niedoboru, zwłaszcza przy braku zmian w morfologii.

Dzieci leczone parenteralną postacią witaminy B₁₂ wymagają uważnej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia drgawek w trakcie leczenia.

Jako formę profilaktyki niedoboru witaminy B₁₂ należy uświadamiać rodziców o konieczności wprowadzania do diety pokarmów uzupełniających oraz znaczeniu właściwej diety dla matek karmiących piersią.

**Konflikt interesów
Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Anna Adamowicz-Salach
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii
i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A 02-109 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-96-16
anna.adamowicz-salach@wum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Dmoszyńska A, Antczak A, Myśliwiec M: Wielka Interna. Hematologia. Wyd. I. Medical Tribune, Warszawa 2011: 255-261.
2. Kocaoglu C, Akin F, Caksen H et al.: Cerebral Atrophy in a Vitamin B₁₂-deficient Infant of a Vegetarian Mother. *J Health Popul Nutr* 2014; 32(2): 367-371.
3. Rodrigues V, Dias A, Brito MJ et al.: Severe megaloblastic anaemia in an infant. *BMJ Case Rep* 2011; 2011. pii: bcr0220113835.
4. Dror DK, Allen LH: Effect of vitamin B₁₂ deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250-255.
5. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS: Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138(1): 10-17.
6. Stabler SP, Allen RH: Vitamin B₁₂ deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 299-326.
7. Boussemamti A, El Hasbaoui B, Echahdi H, Krouile Y: Psychomotor regression due to vitamin B₁₂ deficiency. *Pan Afr Med J* 2018; 30: 152.
8. Guez S, Chiarelli G, Menni F, Salera S: Severe vitamin B₁₂ deficiency in an exclusively breastfed 5-month-old Italian infant born to a mother receiving multivitamin supplementation during pregnancy. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 85.
9. Zengin E, Sarper N, Caki Kiliç S: Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B₁₂ deficiency due to maternal dietary deficiency. *Acta Paediatr* 2009; 98(1): 98-102.
10. von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B: Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B₁₂ deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77(2): 137-139.
Zubowska M, Zalewska-Szewczyk B, Stengert W, Mycko K: Ciężki niedobór witaminy B₁₂ o nieznannej etiologii u 10-miesięcznej dziewczynki. *Hematologia* 2011; 2(1): 92-97.
11. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC: Neurological consequences of vitamin B₁₂ deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24(8): 538-541.
12. Goraya JS, Kaur S, Mehra B: Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *J Child Neurol* 2015; 30(13): 1831-1837.
13. McPhee AJ, Davidsong P, Leahy M: Vitamin B₁₂ deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child* 1988; 63: 921-923.
14. Dror K, Allen L: Vitamin B₁₂ in Human Milk: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2018; 9(suppl. 1): 358S-366S.
15. Bauer A, Gryglicka H, Krzywdzińska A et al.: Niedobór witaminy B₁₂ jako przyczyna nieustępujących trudności we wprowadzeniu posiłków uzupełniających u niemowlęcia – opis przypadku. *Pediatr Pol* 2016; 91(5): 484-491.
16. Green R: Vitamin B₁₂ Physiology, Dietary Sources, and Requirements. *Encyclopedia of Human Nutrition* 4: 351-356.
17. Dobrozi S, Flood VH, Panepinto J et al.: Vitamin B₁₂ Deficiency: The Great Masquerader. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(4): 753-755.
18. Incecik F, Hergüner MÖ, Altunbasak S, Leblebisatan G: Neurologic findings of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 17-21.

19. Taskesen M, Yaramis A, Pirinccioglu AG: Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in 15 hypotonic infants. *Eur J Pediatr* 2012; 16: 266-270.
20. Karabayır N, Arı Z, Dilaver PY: The Infant with vitamin B₁₂ deficiency. *J Child* 2017; 17(3): 136-138.
21. Honzik T, Adamovicova M, Smolka VJ: Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B₁₂ deficiency – What have we learned? *Eur J Pediatr* 2010; 14: 488-495.
22. Sobocińska-Mirska A, Adamowicz-Salach A, Albrecht K: Niedobór witaminy B₁₂ u niemowląt w pierwszym kwartale życia – opis 4 przypadków. *Pediatr Pol* 2007; 82: 42-48.
23. Atay E, Akin M, Ozhan B, Oztekin O: Frequency of hematological findings associated with severe plasma vitamin B12 deficiency in infants and adolescents. *Clin Lab* 2014; 4: 659-662.
24. Carme R: Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51: 357-375.
25. Sobocińska-Mirska A: Niedokrwistości niedoborowe w pierwszym kwartale życia. *N Pediatr* 2007; 4: 71-77.
26. Tosun A, Aral YZ, Çeçen E et al.: Involuntary movement in infants during vitamin B₁₂ treatment. *Turk J Haematol* 2011; 28(4): 317-322.

nadesłano: 17.01.2019

zaakceptowano do druku: 7.02.2019