

Пароксизмальные нарушения у детей при заместительной терапии витамином В₁₂

М.В. Бархатов^{1, 2}, С.О. Фалалеева^{2, 3}, Е.В. Шишкина¹, Ю.Е. Денисова²,
Е.В. Борисова², А.И. Красицкий², Н.Ю. Макаревская²

¹Кафедра нервных болезней, медицинской реабилитации с курсом ПО лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А;

³Кафедра детских болезней с курсом ПО педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Михаил Валерьевич Бархатов btv73@mail.ru

Врожденный дефицит витамина В₁₂ у детей – нередкое нарушение метаболизма, известное в педиатрической практике. Клинические симптомы этого заболевания многообразны и включают различные проявления как со стороны соматической, так и нервной системы. Основной признак В₁₂-дефицита – регресс психомоторного развития с выраженными трофическими нарушениями и изменениями со стороны внутренних органов. При отсутствии своевременной заместительной терапии витамином В₁₂ у детей быстро наступают необратимые нарушения, которые могут привести к летальному исходу, но своевременное парентеральное введение витамина В₁₂ может восстановить исходный уровень развития. Авторы представляют наблюдение пациента в возрасте 1 год 4 мес, у которого в возрасте 8 мес были диагностированы В₁₂-дефицитная анемия и В₁₂-дефицитное состояние и назначена терапия витамином В₁₂. На этом фоне у ребенка развились различные пароксизмы, которые были расценены как эпилептические, и на фоне лечения антиэпилептическими препаратами была достигнута клиническая ремиссия с нормальным психомоторным развитием ребенка.

Ключевые слова: дефицит витамина В₁₂, заместительная терапия витамином В₁₂, приступы на фоне введения витамина В₁₂

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-43-49

PAROXYSMAL DISORDERS IN CHILDREN RECEIVING SUBSTITUTION THERAPY WITH VITAMIN B₁₂

M.V. Barkhatov^{1, 2}, S.O. Falaleeva^{2, 3}, E.V. Shishkina¹, Yu.E. Denisova², E.V. Borisova², A.I. Krasitskiy², N.Yu. Makarevskaya²

¹Department of Nervous System Diseases and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternity and Childhood; 2A Akademika Kirenskogo St., Krasnoyarsk 660074, Russia;

³Department of Childhood Diseases, Faculty of Pediatrics, Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Congenital deficiency of vitamin B₁₂ in children is a frequent metabolic disorder in pediatric practice. The disease has multiple symptoms, including various somatic and nervous manifestations. The main symptom of vitamin B₁₂ deficiency is the regression of psychomotor development with significant trophic impairments and changes in the internal organs. Without substitution therapy with vitamin B₁₂, these children quickly develop irreversible disorders that can lead to death, whereas timely parenteral administration of vitamin B₁₂ can ensure the restoration of the initial development level. We describe a patient aged 1 y. o. 4 months, who was diagnosed with vitamin B₁₂ deficiency anemia and general vitamin B₁₂ deficiency at the age of 8 months; as a result, the child developed various paroxysms that were considered to be epileptic. The patients started to receive vitamin B₁₂ and antiepileptic drugs, which helped to achieve clinical remission with normal psychomotor development.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, substitution therapy with vitamin B₁₂, seizures in response to vitamin B₁₂ injections

В медицинской литературе достаточно полно описаны случаи дефицита витамина В₁₂ у детей, приводящие к гематологическим и неврологическим нарушениям. Витамин В₁₂ – незаменимый и необходимый компонент метаболизма, и в норме человек

получает его только алиментарным путем. Витамин В₁₂ содержится в таких продуктах, как мясо, рыба, яйца и молоко. Во время беременности витамин В₁₂ хорошо проникает через плаценту и накапливается в печени плода. Его запасов у новорожденного может

хватить на несколько самостоятельных месяцев жизни, но при стечении определенных обстоятельств (дети, рожденные от матерей с анемией, матери на строгой вегетарианской диете, с генетическими нарушениями, дифиллоботриозом) может развиваться клинический дефицит витамина В₁₂ [5, 6, 24].

Клинические проявления нарушений разных этапов метаболизма витамина В₁₂ очень схожи и включают мегалобластную анемию, нарушения питания и кормления, задержку психомоторного развития или его регресс, возбудимость, слабость, диффузную гипотонию, атаксию, апатию, тремор, гиперкинезы, судороги, микроцефалию и атрофию мозга [1, 11]. Также описаны случаи эпилепсии, протекавшей по типу синдрома Веста с регистрацией модифицированной гипсаритмии и регрессом развития в 9 мес после манифестации инфантильных эпилептических спазмов, без макроцитарной анемии и с полным регрессом всей патологической симптоматики после обнаружения В₁₂-дефицита и его коррекции [8]. Задержка с постановкой диагноза и позднее начало лечения дефицита витамина В₁₂ могут привести к необратимому психомоторному регрессу и неврологическим нарушениям. Так, некоторые исследования показывают, что в случае начала терапии позднее, чем через 12 мес после манифестации заболевания, неврологические изменения необратимы, несмотря на проводимую последующую коррекцию [14, 19].

В своей практике мы столкнулись с редким случаем появления эпилептических приступов в ответ на заместительную терапию витамином В₁₂ с целью коррекции установленного В₁₂-дефицита у 8-месячного ребенка с мегалобластной анемией. По данным мировой литературы, данное состояние встречается очень редко, и его эпидемиология не установлена. В статье G. Venbig и соавт. (2005) описаны 3 случая появления эпилептических приступов у детей после заместительного введения витамина В₁₂ [4]. В этих клинических наблюдениях помимо задержки развития разной степени тяжести у детей в период терапии витамином В₁₂ регистрировались эпилептические приступы по типу миоклонических и клонических, сопровождавшиеся наличием икталных и интерикталных региональных или мультирегиональных эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) вплоть до эпилептического статуса. У описанных детей приступы манифестировали на 4–11-е сутки введения витамина В₁₂. Терапия клоназепамом оказалась эффективной в отношении приступов у всех детей уже на 2-й неделе применения препарата, однако интерикталные изменения на ЭЭГ могли сохраняться в течение 1 года после первичной диагностики эпилептических приступов.

Патогенез эпилепсии при дефиците витамина В₁₂ изучен недостаточно, а причины возникновения

эпилептиформной активности при заместительном введении витамина В₁₂ неизвестны, существует лишь несколько теорий. Общим для всех теорий является объяснение возникновения эпилептических приступов изменением плазменной концентрации аминокислот и избыточной активацией путей метаболизма витамина В₁₂, ранее неактивных [12]. Некоторые из исследований, проведенных на мышах, указывают, что гомоцистеин (серосодержащая аминокислота) может вызывать эпилептические приступы [16–18]. Также в опытах было показано антиэпилептическое действие антагонистов глутамата на проконвульсивное влияние гомоцистеина [9, 10]. Также существует предположение, что распад миелина (вследствие дефицита витамина В₁₂) может вызывать большую восприимчивость нервной клетки к глутамату, что, в свою очередь, может запускать эпилептический каскад [2].

С другой стороны, существует мнение, что возникновение миоклонуса и тремора у детей в ответ на терапию витамином В₁₂ при его дефиците не имеет отношения к эпилепсии и должно рассматриваться как транзиторная ситуация, не нуждающаяся в противосудорожной терапии [7, 13]. В статье турецких исследователей А. Tosun и соавт. (2011) описываются 2 клинических случая появления миоклонуса лица, рук, языка, ног у младенцев на 5-й день заместительной терапии витамином В₁₂. На ЭЭГ эпилептиформных изменений выявлено не было, на основании чего исследователи опровергли эпилептическую природу миоклонуса и назначили пациентам парацетам, который в течение недели прекратил пароксизмы [23]. Необходимо заметить, что отсутствие эпилептиформных изменений на рутинной ЭЭГ не опровергает диагноз эпилепсии, а назначение парацетама может быть эффективным при эпилепсиях с миоклоническими эпилептическими приступами [15]. Ниже мы описываем собственное клиническое наблюдение ребенка с приступами в ответ на заместительную терапию витамином В₁₂.

Пациент К.Е., 1 год 4 мес. В возрасте 8 мес поступил в отделение патологии детей раннего возраста КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» с жалобами на выраженную вялость, отсутствие интереса к окружающим лицам и предметам, отсутствие активных движений в руках и ногах, утрату приобретенных моторных навыков, поперхивания при кормлении, задержку стула (до 1 раза в неделю), рвоту фонтаном 1 раз в день в течение последних 2 мес, выраженное уменьшение массы тела. Вышеуказанные жалобы развились постепенно в течение последних 2 мес. Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, 3-х родов. Беременность протекала на фоне умеренной преэклампсии II половины. Старшие дети (возраст 13 лет и 2,5 года) здоровы. Роды срочные, через естественные пути. Масса



Рис. 1. Пациент К.Е., 8 мес. Диагноз: V_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина V_{12} . Результаты мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга: суб- и супратенториальные структуры не смещены; неравномерно расширены субарахноидальные пространства по поверхности височных, лобных и теменных долей; желудочки мозга (III, IV и боковые) не расширены; участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено; деструктивные и травматические изменения в костях свода и основания черепа не определяются

Fig. 1. Patient K.E., 8 months. Diagnosis: vitamin V_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin V_{12} deficiency. A multislice computed tomography scan of the brain: sub- and supratentorial brain structures are not displaced; subarachnoid spaces are unevenly dilated on the surface of the temporal, frontal and parietal lobes; brain ventricles (III, IV and lateral) are not dilated; no areas of pathological thickening were detected in the brain tissue; no destructive or traumatic changes in the calvarial and basal skull bones were observed

тела при рождении — 3950 г. Оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Голову держит с 1-го месяца, переворачивается с 4 мес. С рождения на грудном вскармливании. Прикормы не введены в связи с развитием настоящего заболевания. Получает профилактику рахита (витамин D в дозе 1000 МЕ) с 1-месячного возраста. Перенес острый гнойный отит в 1,5 мес.

При поступлении состояние ребенка расценено как очень тяжелое. Аппетит снижен. В соматическом статусе: кожные покровы очень бледные с восковидным оттенком, гиперпигментация кожи мошонки, сосков, подмышечных областей. Подкожно-жировой слой уменьшен, тургор тканей снижен. Слизистая оболочка полости рта, языка малинового цвета. Афтозный стоматит. Живот асимметрично увеличен в объеме в нижней трети за счет контурирующих петель кишечника (каловый завал). Край печени пальпаторно на 4 см ниже реберной дуги. Стул с частотой 1 раз в неделю, зеленого цвета, замазкообразной консистенции. Мочиспускание редкое. В неврологическом статусе: ребенок в сознании, очень негативен, беспокоен, раздражителен, наблюдаются явления гиперестезии кожи. Поперхивается при кормлении. Глоточный рефлекс живой. Мышечный тонус в конечностях низкий. Сухожильные рефлексы снижены. Брюшные рефлексы симметричны, ослаблены. Удерживает голову, редко переворачивается в обе стороны, не сидит, не садится самостоятельно, не встает. Фактически двигательная активность представлена только движением головы в стороны. Лепет ослаблен.

Исходя из жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра при поступлении был очерчен следующий круг дифференциального поиска: порок развития желудочно-кишечного тракта, врожденная дисфункция коры

надпочечников, дегенеративное заболевание нервной системы. Начато параклиническое обследование согласно заподозренным заболеваниям.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга при поступлении: явления атрофии лобно-височно-теменных долей. Участков патологической плотности в веществе мозга не выявлено. Деструктивные и травматические изменения в костях свода и основания черепа не определяются (рис. 1). Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) сна при поступлении: эпилептиформная активность не регистрируется. Клинический анализ крови: анемия легкой степени тяжести (макроцитарная гиперхромная): гемоглобин 101 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}/л$, гематокрит 27 %, средний объем эритроцитов 111,5 фл (норма 80–100), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците 40,3 пг (норма 22,0–32,7), приблизительная концентрация гемоглобина в крови 36,1 г/л (норма 32–36), ширина распределения эритроцитов по объему 28,9 % (норма 11,5–12,0), лейкоциты $5,3 \times 10^9$, нейтрофилы 27,3 %, лимфоциты 61,8 %, моноциты 5,1 %, эозинофилы 5 %, базофилы 0,8 %, тромбоциты $307 \times 10^9/л$, ретикулоциты 11 %. Концентрация витамина V_{12} в сыворотке крови <150 мг/мл (норма 193–982 мг/мл). Уровень фолатов на момент госпитализации не исследован.

На основании клинических данных и данных лабораторных исследований у ребенка установлен диагноз «авитаминоз витамина V_{12} с тяжелыми неврологическими нарушениями, включая вегетативные расстройства, и развитием мегалобластной анемии». После повторного детального расспроса родителей удалось уточнить анамнез: мать ребенка до 2-й беременности страдала анемией (уровень гемоглобина 90 г/л, не обследована). У сибса (2-го ребенка в семье) в возрасте 5 мес была

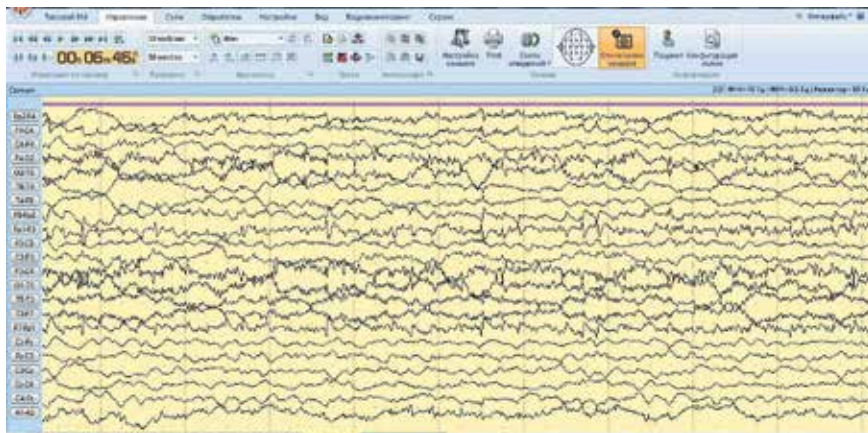


Рис. 2. Пациент К.Е., 8 мес. Диагноз: V_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина V_{12} . Результаты видео-электроэнцефалографического мониторинга сна: над лобными отделами, большие слева, зарегистрированы региональные разряды острых волн, спайков амплитудой до 100–150 мкВ с неравномерным индексом эпилептиформной активности

Fig. 2. Patient K.E., 8 months. Diagnosis: vitamin V_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin V_{12} deficiency. The results of video-electroencephalography monitoring during sleep: regional sharp waves and spikes with an amplitude of up to 100–150 μ V with a varying spike-wave index were registered over the frontal lobes (mostly in the left area)

выявлена мегалобластная анемия с положительным эффектом на лечении. Был определен уровень гемоглобина у матери – 115 г/л, уровень концентрации витамина V_{12} в материнской крови <150 мг/мл.

Пациенту начата терапия цианокобаламином (витамином V_{12}) в дозе 5 мкг/кг/сут внутривенно струйно ежедневно.

На 4-е сутки заместительной терапии – резкое ухудшение в состоянии в виде острого развития тяжелого хореомиоклонического синдрома, представленного мелкоразмашистым тремором кистей, предплечий, бедер, миоклонусом мышц лба, век, щек, подбородка, языка. Участие в сокращении мышц губ, языка препятствовало сосанию груди матери. Хореоподобные движения и миоклонус полностью исчезали во сне. В терапию был добавлен

дексаметазон в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки внутримышечно в течение 3 сут и леветирацетам в дозе 20 мг/кг/сут в 2 приема. При повторном ВЭМ сна (3 ч записи) на фоне миоклонуса и гиперкинезов регистрируется региональная эпилептиформная активность над лобными отведениями с акцентом слева (рис. 2). В терапии проведена смена леветирацетама на клоназепам в дозе 0,05 мг/кг/сут (0,125 мг в 3 приема).

На 5-е сутки ежедневного введения витамина V_{12} у ребенка зафиксирована стойкая положительная динамика по основному заболеванию: бледность кожи менее выражена, купирована гиперпигментация кожи, исчезла малиновая окраска языка. Значимо возрос аппетит, и был введен прикорм. Ребенок стал активно переворачиваться, сидеть без поддержки, захватывать игрушки,

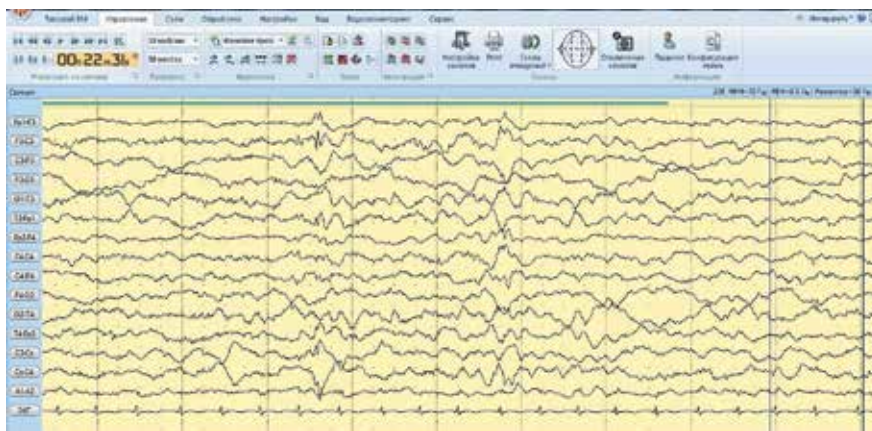


Рис. 3. Пациент К.Е., 9 мес. Диагноз: V_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина V_{12} . Результаты видео-электроэнцефалографического мониторинга сна: над левой лобной областью регистрируются региональные разряды комплексов острая–медленная волна амплитудой до 150–175 мкВ с низким индексом эпилептиформной активности

Fig. 3. Patient K.E., 9 months. Diagnosis: vitamin V_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin V_{12} deficiency. The results of video-electroencephalography monitoring during sleep: regional sharp-and-slow wave complexes with an amplitude of up to 150–175 μ V with a low spike-wave index were registered over the left frontal area

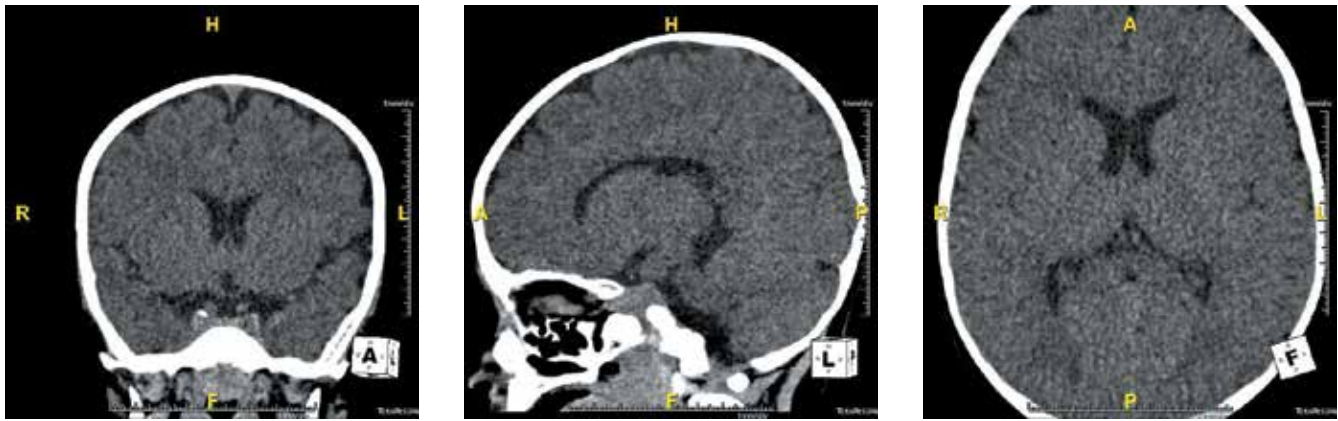


Рис. 4. Пациент К.Е., 1 год 4 мес. Диагноз: V_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина V_{12} . Результаты мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга: суб- и супратенториальные структуры не смещены; субарахноидальные пространства неравномерные по поверхности височных и лобных долей; нерезко расширены боковые желудочки, III и IV желудочки не расширены; структурных изменений вещества головного мозга не выявлено; деструктивные и травматические изменения в костях свода и основания черепа не определяются

Fig. 4. Patient K.E., 1 year and 4 months. Diagnosis: vitamin V_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin V_{12} deficiency. A multislice computed tomography scan of the brain: sub- and supratentorial brain structures are not displaced; subarachnoid spaces are unevenly dilated on the surface of the temporal and frontal lobes; lateral brain ventricles are slightly dilated, III and IV ventricles are not dilated; no structural changes in the brain tissue were detected; no destructive or traumatic changes in the calvarial and basal skull bones were observed

смеяться. Рвота полностью купирована. Стул стал регулярным, ежедневным.

На 6-е сутки лечения витамином V_{12} в режиме ежедневных инъекций зафиксировано развитие ретикулоцитарного криза (ретикулоциты 26 %), после чего пациент был переведен на внутримышечные введения витамина V_{12} 1 раз в 2 сут до момента снижения уровня ретикулоцитов, далее – на введение витамина V_{12} 1 раз в неделю по установленной схеме. После этого пациент был выписан домой.

Амбулаторное наблюдение: постепенное снижение выраженности миоклонических и хореических пароксизмов с полным купированием в течение 1 мес. ВЭМ сна (3 ч записи) через 1 мес: регистрируется региональная эпилептиформная активность низкого индекса над левой лобной областью (рис. 3). Пациент продолжил получать клоназепам в дозе 0,05 мг/кг/сут в течение 1,5 мес с постепенным снижением и отменой препарата в течение 4 мес, наблюдался у гематолога. Введение витамина V_{12} продолжалось в установленном режиме.

Катамнестическое наблюдение в возрасте 1 год 4 мес: состояние ребенка с выраженной положительной динамикой в соматическом и неврологическом статусе. Садится самостоятельно с 10 мес, ползает с 10,5 мес, встает с 12 мес, ходит с 1 года 2 мес. Патологических отклонений в соматическом и психоневрологическом статусе нет. Клинический анализ крови – норма. МСКТ головного мозга в 1 год 4 мес: вариант возрастной нормы (рис. 4). ВЭМ сна (3 ч записи): значительная положительная динамика в виде выраженного сокращения индекса эпилептиформной активности (рис. 5).

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что начинающаяся задержка развития

ребенка 1-го года жизни в сочетании с нарушением питания, неврологическими проявлениями и, особенно, анемией заставляет провести диагностический поиск в области нарушений метаболизма витамина V_{12} . Вследствие неизвестных причин при заместительной терапии витамином V_{12} могут манифестировать фокальные эпилептические приступы, которые нуждаются в обязательной электрофизиологической и нейрорадиологической диагностике. Ранняя диагностика и лечение V_{12} -дефицитного состояния чрезвычайно важны для благоприятного исхода заболевания и предотвращения необратимых нарушений развития. У нашего пациента по данным МСКТ были диагностированы выраженные атрофические изменения вещества головного мозга в лобно-теменных отделах и области боковых желудочков, которые не определялись на повторной МСКТ уже через 8 мес после начала заместительной терапии витамином V_{12} . Наши данные по диагностике атрофии мозга при V_{12} -дефицитных состояниях у детей не противоречат общемировым клиническим наблюдениям [3, 5, 12, 20–23], однако описаний случаев восстановления атрофических изменений мозга после заместительной терапии витамином V_{12} мы не обнаружили. Возникновение эпилептических приступов при терапии витамином V_{12} у детей возможно, но не требует отмены заместительной терапии. Назначение антиэпилептических препаратов может оказаться эффективным в отношении контроля над приступами (в описанном нами случае применялся клоназепам ограниченным курсом). Мы не можем утверждать, что при отсутствии терапии антиэпилептическими препаратами у детей с эпилептическими приступами на фоне заместительной терапии витамином

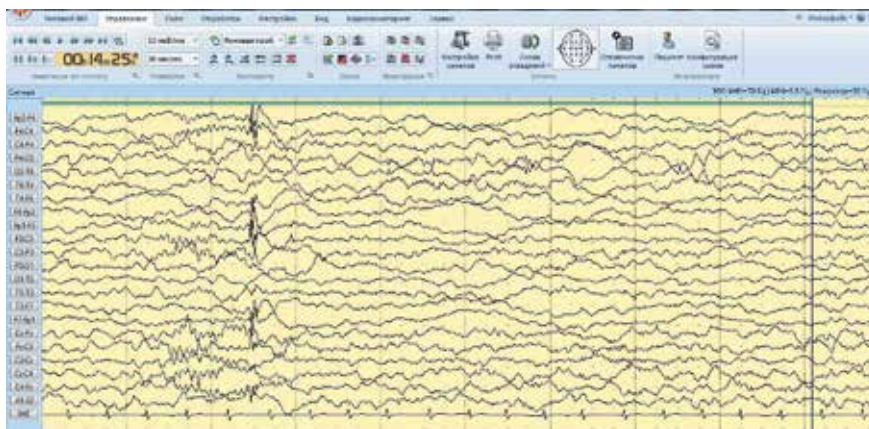


Рис. 5. Пациент К.Е., 1 год 4 мес. Диагноз: B_{12} -ассоциированные судороги на фоне заместительной терапии дефицита витамина B_{12} . Результаты видео-электроэнцефалографического мониторинга сна: признаки эпиптиформных интериктальных изменений в лобных отделах полушарий в виде 2 эпизодических региональных разрядов комплексов спайк-волна амплитудой до 250–275 мкВ

Fig. 5. Patient K.E., 1 year and 4 months. Diagnosis: vitamin B_{12} -associated seizures during the substitution therapy of vitamin B_{12} deficiency. The results of video-electroencephalography monitoring during sleep: signs of interictal epileptiform activity in the frontal lobes presented by 2 occasional regional spike-and-wave complexes with an amplitude of up to 250–275 μ V

B_{12} возможен неблагоприятный прогноз по формированию эпилепсии в дальнейшем, так же как не можем утверждать, что своевременное начало противосудо-

рожной терапии может повлиять на отдаленный прогноз. Для этого необходимы дальнейшие исследования и длительное катамнестическое наблюдение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заболевания нервной системы у детей. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. Под общ. ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова; Бином, 2013. 568 с. [Nervous system diseases at children. In 2 vol. Vol. 1. Transl. from Engl. under gen. ed. of A.A. Skoromets. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; Binom, 2013. 568 p. (In Russ.)].
2. Akaike A., Tamura Y., Sato Y., Yokota T. Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Euro J Pharmacol* 1993;241(1):1–6. PMID: 7901032.
3. Avci Z., Turul T., Aysun S., Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):684–6. PMID: 12949304.
4. Benbir G., Uysal S., Saltik S. et al. Seizures during treatment of vitamin B12 deficiency. *Seizure* 2007;16(1):69–3. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.10.016. PMID: 17150378.
5. Casella E.B., Valente M., de Navarro J.M., Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev* 2005;27(8):592–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.02.005. PMID: 16310594.
6. Dror D.K., Allen L.H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008;66(5):250–5. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x. PMID: 18454811.
7. Emery E.S., Homans A.C., Colletti R.B. Vitamin B12 deficiency: a cause of abnormal movements in infants. *Pediatrics* 1997;99(2):255–6. PMID: 9024457.
8. Erol I., Alehan F., Gümüş A. West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anemia. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(10):774–6. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00774.x. PMID: 17880648.
9. Folbergrova J. Anticonvulsant action of both NMDA and non-NMDA receptor antagonists against seizures induced by homocysteine in immature rats. *Exp Neurol* 1997;145(2 Pt 1):442–50. DOI: 10.1006/exnr.1997.6464. PMID: 9217080.
10. Folbergrova J., Haugvicova R., Mares P. Behavioral and metabolic changes in immature rats during seizures induced by homocysteic acid: the protective effect of NMDA and non-NMDA receptor antagonists. *Exp Neurol* 2000;161(1):336–5. DOI: 10.1006/exnr.1999.7264. PMID: 10683299.
11. Graham S.M., Arvela O.M., Wise G.A. Long-term neurological consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710–4. PMID: 1432418.
12. Grattan-Smith P.J., Wilcken B., Procopis P.G., Wise G.A. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997;12(1):39–46. DOI: 10.1002/mds.870120108. PMID: 8990052.
13. Grech V., Vella C., Mercieca V. Temporary myoclonus with treatment of congenital transcobalamin 2 deficiency. *Pediatr Neurol* 2001;24(1):75–6. PMID: 11182287.
14. Katar S., Nuri O.M., Yaramis A., Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B12 deficiency and psychomotor retardation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(9):559–62. DOI: 10.1097/01.mph.0000212958.89091.c0. PMID: 17006260.

15. Khani Y.A., Andermann F., Andermann E. Antimyoclonic efficacy of piracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(7):1145–6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.04105.x. PMID: 16026569.
16. Kubova H., Folbergrova J., Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsia* 1995;36(8):750–6. PMID: 7635093.
17. Marangos P.J., Loftus T., Wiesner J. et al. Adenosinergic modulation of homocysteine-induced seizures in mice. *Epilepsia* 1990;31(3):239–46. PMID: 2344840.
18. Mares P., Folbergrova J., Langmeier M. et al. Convulsant action of D,L-homocysteic acid and its stereoisomers in immature rats. *Epilepsia* 1997;38(7):767–76. PMID: 9579903.
19. Monagle P.T., Tauro G.P. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Lab Haematol* 1997;19(1):23–5. PMID: 9146943.
20. Ozdemir O., Baytan B., Gunes A.M., Okan M. Involuntary movements during vitamin B₁₂ treatment. *J Child Neurol* 2010;25(2):227–30. DOI: 10.1177/0883073809333528. PMID: 19525493.
21. Ozer E.A., Turker M., Bakiler A.R. et al. Involuntary movements in infantile cobalamin deficiency appearing after treatment. *Pediatr Neurol* 2001;25(1):81–3. PMID: 11483404.
22. Rasmussen S.A., Fernhoff P.M., Scanlon K.S. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138(1):10–7. DOI: 10.1067/mpd.2001.112160. PMID: 11148506.
23. Tosun A. Involuntary movement due to vitamin B12 treatment. *Turk J Hematol* 2011;28(4):317–22. PMID: 11182287.
24. Von Schenck U., Bender-Gotze C., Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B₁₂ deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77(2):137–9. PMID: 9301352.