

## ● گزارش موردی ۵۶ مقاله: ۹



# كمبود ايزو له ويتامين ب ۱۲ در نتيجه آنمی پرنيشيوز در يك بيمار مبتلا به اسپروي سلياك

چكیده

**زمينه و هدف:** اسپروي سلياك يا بيماري سلياك يك انتروپاتي خود ايمني است که اغلب در بيماران حساس به گلوتن ديده می شود. به طور معمول به دليل اختلال جذب آهن و فوليکاسيid در ابتداي روده باريک، آنمی فقر آهن و آنمی مگالوبلاستيك شائع می باشد ولی كمبود ويتامين ب ۱۲ بندرت گزارش شده است. ما در اينجا موردي را توضيح خواهيم داد که علاوه بر بيماري سلياك، بدون كمبود سطح آهن و اسييدفوليک سرم، دچار كمبود شديد ويتامين ب ۱۲ ناشی از آنمی پرنيشيوز شده و پاسخی در اماتيک به درمان با تزريريق ويتامين ۱۲ داده است.

**معرفی مورد:** بيمار مرد ۳۸ ساله‌اي است که با شکایت ضعف و بي‌حالی و درد شکم مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشات اولیه مشخص شد بيمار مبتلا به آنمی مگالوبلاستيك ناشی از كمبود ويتامين ب ۱۲ است. با انجام بيوپسي از معده و دئوندونوم و بررسی تيتراسيون سرولوژيك آنتي‌بادي ضدسلول‌های پريتال، آنتي‌بادي ضد اندوميزياf و ترانس گلوتاميناز بافتی هماهري آنمی پرنيشيوز با بيماري سلياك به اثبات رسيد. بعد از تشخيص نهايی، بيمار تحت درمان با ويتامين ب ۱۲ عضلانی و محدوديت مصرف مواد حاوي گلوتن قرار گرفت و بعد از يك ماه بهبودی چشمگيری در علائم باليني و آزمایشگاهي پيدا کرد.

**واژگان کلیدی:** اسپروي سلياك، آنمی پرنيشيوز، كمبود ويتامين ب ۱۲، آنتي‌بادي ضد اندوميزياf، ترانس گلوتاميناز بافتی

دکتر محمد رضا قدیر \*

دکتر امیرحسین قانونی ۲

۱- استاديار گروه داخلی دانشكاه علوم پزشكى قم، فوق تخصص گوارش و کبد

۲- پزشك عمومي، پژوهشگر

\* نشانى نويسنده مسؤول: قم، خيابان شهيد لواساني، دانشكاه علوم پزشكى

تلفن: ۰۹۱۲۱۵۱۰۳۸۲

فکس: ۰۲۵۱-۲۹۰۹۲۸۸

نشانى الکترونیکی:

ghadir@ ddrc.ac.ir

## مقدمه

بیمار، اسمیرلام خون محیطی و تیتراسیون کوبالالین و اسید فولیک درخواست شد (جدول ۲) (شکل ۱). در اسمیرلام خون محیطی نوتوفیل‌های هیپرسگماته دیده شدند و نیز نتایج نشان دادند که آنمی مکالوبلاستیک در این بیمار تنها ناشی از کمبود ویتامین B۱۲ است. جهت بررسی درد شکم و علل احتمالی کمبود ویتامین B۱۲ علاوه بر اخذ شرح حالی دقیق، آندوسکوپی فوقانی و تیتراسیون آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز درخواست شد. در بررسی آندوسکوپیک، دئوندونوم ظاهری غیرطبیعی scalloping داشت و معده در ناحیه فوندوس، ظاهری آتروفیک داشت (شکل ۲). از قسمت‌های مختلف معده و دئوندونوم بیوپسی‌های متعددی برداشته شد و به آزمایشگاه جهت پاتولوژی ارسال گردید. در بررسی پاتولوژیک، علاوه بر تائید تشخیص گاستریت آتروفیک، ارتشاج سلول‌های التهابی با ارجحیت لنفوسيت در لامینا پروپریا، کوتاه شدن پرزهای روده و هیپرتروفی کریبت‌ها (آتروفی ویلوس) نیز گزارش شد که مؤید تغییرات سوء جذب از جمله بیماری سلیاک بود (شکل ۳). با آماده شدن جواب آزمایشات آنتی‌بادی‌های اختصاصی و بالا بودن سطح آنتی‌بادی ضدسلول‌های پاریتال، تشخیص نهایی آنمی پرنیشیوز با منشا کمبود فاکتور داخلی ناشی از تخریب سلول‌های پریتال، ثابت گشت که به طور همزمان با بیماری سلیاک همراهی داشت (جدول ۳). بعد از تشخیص نهایی، بیمار تحت درمان با ویتامین B۱۲ عضلانی و محدودیت مصرف مواد حاوی گلوتن (همچون غلات) قرار گرفت و بعد از یک ماه، ویزیت و آزمایشات بیمار مجددًا درخواست شد. علاوه بر بهبودی قابل توجه علائم بالینی بیمار، اعم از رنگ پریدگی و خلق افسرده، درد شکم و نفخ، تغییرات آزمایشگاهی وی نیز بسیار جالب توجه و با پاسخ دراماتیک به درمان مشاهده شد (جدول ۴).

## بحث

اسپرتوی سلیاک یا بیماری سلیاک، یک انتروپاتی خود اینمنی است که اغلب در بیماران حساس به گلوتن دیده می‌شود [۱]. مشخصه این بیماری عبارتست از ۱ - سوء جذب مواد غذایی در پی مصرف گلوتن و مواد غذایی حاوی آن -۲ - آتروفی پرزهای مخاطی روده باریک -۳ - بهبودی علائم بافت شناسی و بالینی بعد از محدودیت رژیم غذایی حاوی گلوتن و -۴ - عود علائم بافت شناسی و بالینی بعد از مصرف گلوتن [۱۱] تظاهرات بالینی این بیماری در دو گروه سنی کودکان و بزرگسالان تقسیم‌بندی می‌شود. علائم بالینی کلاسیک بیشتر در

اسپرتوی سلیاک یا بیماری سلیاک یک انتروپاتی خود اینمنی است که اغلب در بیماران حساس به گلوتن دیده می‌شود [۱]. این بیماری در بین بالینیین به دو شکل بروز می‌کند که به انواع کلاسیک (با غلیه اسهال) و خاموش معروفند [۲]. در نوع کلاسیک تظاهرات تیپیک سوء جذب و اسهال دیده می‌شود و در نوع خاموش علایم شامل تظاهرات غیر تیپیک می‌باشد [۲]. ارتباط اسپرتوی سلیاک با بعضی از بیماری‌های دیگر همچون آنمی فقر آهن، درماتیت هرپتی فرم، کمبود انتخابی (IgA ۳)، اختلالات تیروئید (هاشیمیوتون، گریوز) [۴-۵] و اختلالات مختلف بافت همبند [۷-۹] به اثبات رسیده است. در همراهی آنمی با بیماری سلیاک چند اختلال توضیح داده شده است. به طور معمول به دلیل اختلال جذب آهن و اسیدفولیک در ابتدای روده باریک، آنمی فقر آهن و یا آنمی مکالو بلاستیک ناشی از کمبود اسید فولیک دور از انتظار نیست و کمبود ویتامین B۱۲ نیز تنها در موارد شدید درگیری روده باریک که تا ایلهوم پیشروعی کرده باشد امکان‌پذیر است [۱۰]. ما در اینجا موردی را توضیح خواهیم داد که علاوه بر بیماری سلیاک، بدون کمبود سطح آهن و اسید فولیک سرم، دچار کمبود شدید ویتامین B۱۲ ناشی از آنمی پرنیشیوز و پان سیتوپنی شده و پاسخی در اماتیک به درمان با تزریق عضلانی ویتامین B۱۲ داده است.

## شرح مورد

بیمار مرد ۳۸ ساله‌ای است که با شکایت ضعف و بی‌حالی و درد شکم مراجعه کرده است. حدود ۲ سال است که از درد شکم شاکی است اما در طی ۳ ماه اخیر علایم تشیدید پیدا کرده است. درد شکم بیمار در ناحیه اپیگاستر با کیفیت فشاری و دائمی بوده و به جایی تیر نمی‌کشیده است. بیمار ابراز می‌کند که درد او از ساعت‌های اولیه با مدداد شروع می‌شده و با ناشتا بودن کمی بهتر می‌شده است. علاوه بر آن بیمار از بیوست، نفخ، کاهش وزن (به میزان ۱۸ کیلوگرم در یک سال)، افسردگی و سفید شدن موهای خود نیز رنج می‌برده است. بیمار سیگار نمی‌کشیده و بیماری خاصی نیز در خانواده خود ذکر نمی‌کند. در معاینه بیمار، ظاهر و اسکلرای بیمار رنگ پریده بود و در معاینه اولیه مورد خاص دیگری یافت نشد. آزمایشات اولیه برای بیمار درخواست شد (جدول ۱). با مشاهده آنمی ماکروستیک برای



تست‌های سرولوژیکی دیگر از حساسیت کمتری برخوردار است [۲۴-۲۶]. در اپرچ بیماران با شک بالینی ضعیف به بیماری سلیاک (اسهال بدون علائم دیگر) وجود تست منفی آنتی‌بادی ضداندومیزیوال و ترانس گلوتامیناز بافتی، بسیار با ارزش بوده و نیاز به انجام بیوپسی تشخیصی را مرتفع می‌کند. چرا که اختصاصیت این تست‌ها در بیماری سلیاک تقریباً ۱۰۰٪ است [۲۸-۲۵]. در موقعي که شک بالینی در حد متوسط تا قوی است (وجود علائم روده‌ای در فرد با سابقه خانوادگی مثبت) انجام همزمان تست‌های سرولوژیکی و برداشت بیوپسی توصیه شده است [۱۱].

همانطور که ذکر شد آنمی فقر آهن شایع‌ترین ظاهر بالینی بیماری سلیاک در افراد بالغ است. آنمی ماکروسیتیک نیز در بیماری سلیاک دیده شده است که دلیل آن کمبود اسیدوفولیک می‌باشد. اما موارد آنمی ماکروسیتیک ناشی از کمبود ویتامین ب ۱۲ بسیار کمیاب بوده و به ندرت گزارش شده است [۳۰-۲۹] که بیشتر علت کمبود ویتامین

ب ۱۲ را ناشی از درگیری ایلئوم گزارش کرده‌اند [۱۱].

همانطور که در بررسی علائم بالینی بیمار ما مشاهده می‌شود، علائم بالینی از نوع غیر تبییک بوده است مثل درد شکم، بیوست، ضعف و بی‌حال و افسردگی که با بیماری سلیاک توجیه‌پذیر است و عدم وجود اسهال در این بیمار نشان از درگیری پروگزیمال‌تر روده باریک می‌دهد. بالا رفتن آنزیم‌های کبدی نیز در بیمار ما به همراه تغیرات چربی در کبد مشاهده می‌شود که دلیل آن در بیماری سلیاک، می‌تواند جذب مواد سمی از مخاط آسیب دیده و تأثیر آن بر کبد باشد [۳۱].

اگر چه همراهی دو بیماری اتوایمیون در کنار یکدیگر قابل انتظار است، اما در گزارش‌های موردنی، همراهی بیماری سلیاک با آنمی پرنیشیوز به ندرت گزارش شده است. در دو مورد گزارشی که همراهی آنمی پرنیشیوز با بیماری سلیاک مطرح شده‌اند، نکته جالب توجه در آنها همراهی اختلالات ایمنی زمینه‌ای بود. در یکی از آنها ماکرو‌گلوبولینیمی و الدنژتروم [۲۹] و در دیگری کمبود (IgA 30) به عنوان بیماری سوم تشخیص داده شدند. اگر چه در بیمار ما ایمونو‌گلوبولین‌ها مورد مطالعه قرار نگرفتند اما در کل به نظر می‌رسد وجود نقصی در سیستم ایمنی هومورال می‌تواند عاملی در بروز همزمان دو بیماری سلیاک و آنمی پرنیشیوز باشد.

بعد از تشخیص بیماری سلیاک و آنمی پرنیشیوز در بیمار فوق، علاوه بر توصیه‌های لازم جهت محدودیت مصرف مواد غذایی حاوی گلوتن، بیمار تحت درمان با ویتامین ب ۱۲ عضلانی قرار گرفت و به شکل در امانتیکی بعد از یک ماه موجب بهبودی قابل توجه علائم بالینی از جمله رنگ پریدگی، ضعف و بی‌حالی، افسردگی، درد و نفخ

کودکان کم سن و سال‌تر دیده می‌شود. [۲۴-۴] ماهه) که شامل اختلال در رشد، اسهال و نفخ شکم است [۱۲]. علائم بالینی غیرتیپیک بیشتر در کودکان بزرگتر و بالغین دیده می‌شود که ظاهراتی غیر از علائم سوء جذب در آنها بروز می‌کند مثل دردشکم، بیوست، بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، کم خونی فقر آهن و اسیدوفولیک، اختلالات عصبی (مثل افسردگی)، آفت دهانی عودکننده، درد مفاصل و استقامت‌الاسی [۱۲-۱۳]. به طور کلی بیشتر موارد تشخیص داده این بیماری بالغین هستند و تنها ۲۰٪ آنان بالای ۶۰ سال دارند [۱۳]. بسیاری از بالغین دوره‌های ایزوزدیک یا شبانه اسهال، نفخ و درد شکم را ذکر می‌کنند که می‌تواند همراه با کاهش وزن باشد. استئاتوره باشد و وسعت درگیری روده مرتبط است، اما غالباً در بیمارانی که فقط قسمت‌های پروگزیمال‌تر روده باریک درگیر باشد، وجود نخواهد داشت. ناراحتی و نفخ شکم بسیار شایع هستند و با سندروم روده تحریک‌پذیر اشتباه می‌شوند. ضعف و بی‌حالی نیز حتی در نبود آنمی شایع‌اند [۱۳].

در بین ظاهرات بالینی بیماری سلیاک در بالغین، آنمی فقر آهن شایع‌ترین ظاهر بالینی بیماران مبتلا است و بعد از آن اسهال در رده بعدی قرار دارد [۱۴]. سایر اختلالات آزمایشگاهی بیماری سلیاک شامل آنمی ماکروسیتیک ناشی از کمبود فولات (یا بندرت کمبود ویتامین ب ۱۲)، کوآگولوباتی ناشی از کمبود ویتامین K، هایپوكلسیمی یا آلکالن فسفاتاز بالای ناشی از کمبود ویتامین D است که در همگی آنها اختلال در جذب روده‌ای ناجه پروگزیمال است که منجر به کمبود هر یک از آنها می‌شود اما کمبود ویتامین ب ۱۲ تنها در موارد شدید بیماری سلیاک که با درگیری ایلئوم همراه باشد دیده می‌شود که بسیار به ندرت اتفاق می‌افتد [۱۴-۱۱].

سایر ظاهرات خارج روده‌ای بیماری سلیاک شامل شکستگی‌های استخوانی [۱۵]، عقیمی [۱۶]، اختلالات روانپزشکی [۱۷] و عالیم نرولوژیکی مختلف همچون نروپاتی محیطی، آتاکسی و تشنج [۱۸] می‌شود. ارتباط بسیاری از بیماری‌ها با بیماری سلیاک به اثبات رسیده است [۹]. این بیماری‌ها که غالباً درسته بیماری‌های اتوایمیون محسوب می‌شوند شامل درماتیت هرپتی فرم [۱۹]، دیابت شیرین [۲۰] و تیروئیدیت اتوایمیون [۲۱] می‌شوند. تشخیص بیماری سلیاک بر اساس ترکیبی از تست‌های سرولوژیک و هیستولوژیک است. امروزه دسترسی به انجام آزمایشات سرولوژیکی با حساسیت و اختصاصیت بالا راه را برای تشخیص بیماری سلیاک به خصوص در موارد ظاهرات غیر تبییک، تسهیل کرده است. این موارد عبارتند از بررسی آنتی‌بادی ضد اندومیزیوال و ترانس گلوتامیناز بافتی (Tissue Trans Glutaminase (TTG) [۲۲] آنتی‌بادی ضد گلیادین اگر چه حساسیت متوسطی دارد اما نسبت به

شکم و بیوست و نتایج آزمایشگاهی شد و تمامی فاکتورهای هماتولوژیک در شمارش خونی وی اصلاح گردید.

## مراجع

- 1- Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 153-156
- 2- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128:S74-78.
- 3- Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafò V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77:333-336.
- 4- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut.* 1994;35:844-846.
- 5- Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2210-2212.
- 6- Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Celiac disease in an adult population with insulin-independent diabetes mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1280-1284.
- 7- Rustgi AK, Peppercorn MA. Gluten-sensitive enteropathy and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1988;148:1583-1584.
- 8- Komatireddy GR, Marshall JB, Aqel R, Spollen LE, Sharp GC. Association of systemic lupus erythematosus and gluten enteropathy. *South Med J.* 1995;88:673-676.
- 9- Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease—associated disorders and survival. *Gut.* 1994;35:1215-1218.
- 10- Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH, Phillips LD, Ellender SM. Case 34. a case record. *N Engl J Med* November 11:1530, 1999.
- 11- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 346:180, 2002
- 12- Catassi C, Fabiani E. The spectrum of coeliac disease in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:485-507.
- 13- Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35: 65-7.
- 14- Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000;355:806.
- 15- Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-9.
- 16- Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996;39:382-4.
- 17- De Santis A, Addolorato G, Romito A, et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997;242:421-3.
- 18- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71.



## کمبود ایزوله ویتامین ب ۱۲ در نتیجه آنمی پرنیشیوز در ۱:۱

- 19- Otley C, Hall RP III. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8:759-69.
- 20- Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998;243:133-40.
- 21- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35:844-6.
- 22- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
- 23- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.
- 24- Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample: high prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-7.
- 25- Dieterich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1317-21.
- 26- Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
- 27- Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-31.
- 28- Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994;49:593-7.
- 29- Ng JP, Green ST, Lam DC, Shahriari S, Coeliac disease and pernicious anaemia. *Postgrad Med J*. 1988 Nov;64(757):889-90.
- 30- Quigley EM, Carmichael HA, Watkinson G, Adult celiac disease (celiac sprue), pernicious anemia and IgA deficiency. Case report and review of the relationships between vitamin B12 deficiency , small intestinal mucosal disease and immunoglobulin deficiency. *J Clin Gastroenterol*. 1986 Jun;8(3 Pt 1):277-81
- 31- Sleisenger MH ,Fordtran JS, Scharschmidt BF, and et.al. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 7th ed Philadelphia W.B. Saunders ;2002.

### جدول ۱- آزمایشات خون شناسی قبل از درمان

<b>CBC</b>		<b>Hematology</b>		
WBC	3400/ $\mu$ l	ESR1st	47 hr	
RBC	$2.49 \times 10^6$ / $\mu$ l	CRP	Neg	
Hb	10.2 g/dl			
HCT	28.8%			
MCV	115.7 fl			
MCH	41.0pg			
MCHC	35.4g/dl			
PLT	$125 \times 10^3$ / $\mu$ l	Fe(Iron)	105 $\mu$ g/dl	
Hypochromia	1 <sup>+</sup>	TIBC	339 $\mu$ g/dl	
Anisocytosis	1 <sup>+</sup>	Ferritin	51 ng/dl	
Macrocytosis	1 <sup>+</sup>			
<hr/>				
Special Biochemistry				
folic Acid	>20ng/ml			
Vitamin B12	98.27 Pmol/L Normal (145-637)			
SGOT	61	Anti h.pylori (IgG)	28	neg.
SGPT	41	Anti h.pylori (IgA)	10.8	neg.
BUN	11			
Creatinine	0.9			
U/A	Normal			

### جدول ۲- اسپیر خون محیطی قبل از درمان

Blood Smear

Hypersegmentations of Neutrophils were seen(fig. 1)

### جدول ۳- آزمایشات اختصاصی قبل از درمان

Specific Serologic Tests

Antiendomysial Ab	70	Pos.	normal up to 20
Tissue transglutaminase ( tTG )	>30 pg		normal up to 15
Anti – parietal cell Ab		Pos.	

کمبود ایزوله ویتامین ب ۱۲ در نتیجه آنمی پرنیشیوز در ...  $10^3$

جدول ۴- آزمایشات خون شناسی بعد از درمان

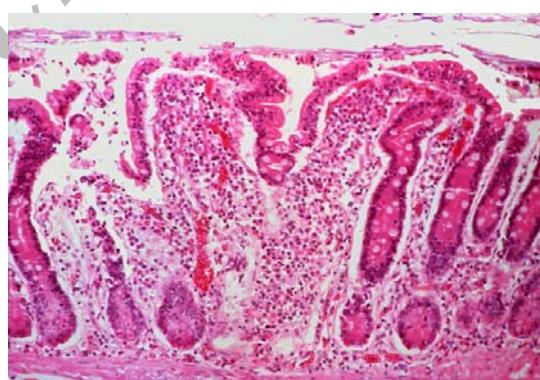
CBC	Special Biochemistry	
WBC	4100 / $\mu$ l	Vitamin B12
RBC	$3.63 \times 10^6 / \mu\text{l}$	320 pg/ml
Hb	13.3 g/dl	
HCT	37.6 %	
MCV	103.6 fL	
MCH	36.6 pg	
MCHC	35.4 g/dl	
PLT	$248 \times 10^3 / \mu\text{l}$	



شکل ۲- دئودنوم Scallopung



شکل ۱- نوترفیل هیپرسگماته



شکل ۳- آتروفی ویلوس در سلیاک