

● گزارش موردی کد مقاله: ۰۹



کمبود ایزوله ویتامین ب۱۲ در نتیجه آنمی پرنیشیوز در یک بیمار مبتلا به اسپروی سلیاک

چکیده

زمینه و هدف: اسپروی سلیاک یا بیماری سلیاک یک انتروپاتی خود ایمنی است که اغلب در بیماران حساس به گلوتن دیده می‌شود. به طور معمول به دلیل اختلال جذب آهن و فولیک‌اسید در ابتدای روده باریک، آنمی فقر آهن و آنمی مگالوبلاستیک شایع می‌باشد ولی کمبود ویتامین ب۱۲ بندرت گزارش شده است. ما در اینجا موردی را توضیح خواهیم داد که علاوه بر بیماری سلیاک، بدون کمبود سطح آهن و اسیدفولیک سرم، دچار کمبود شدید ویتامین ب۱۲ ناشی از آنمی پرنیشیوز شده و پاسخی در اماتیک به درمان با تزریق ویتامین ب۱۲ داده است.

معرفی مورد: بیمار مرد ۳۸ ساله‌ای است که با شکایت ضعف و بی‌حالی و درد شکم مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشات اولیه مشخص شد بیمار مبتلا به آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود ویتامین ب۱۲ است. با انجام بیوپسی از معده و دئودنوم و بررسی تیتراسیون سرولوژیک آنتی‌بادی ضدسلول‌های پریتال، آنتی‌بادی ضد اندومیزیال و ترانس گلوتامیناز بافتی همراهی آنمی پرنیشیوز با بیماری سلیاک به اثبات رسید. بعد از تشخیص نهایی، بیمار تحت درمان با ویتامین ب۱۲ عضلانی و محدودیت مصرف مواد حاوی گلوتن قرار گرفت و بعد از یک ماه بهبودی چشمگیری در علائم بالینی و آزمایشگاهی پیدا کرد.

واژگان کلیدی: اسپروی سلیاک، آنمی پرنیشیوز، کمبود ویتامین ب۱۲، آنتی‌بادی ضد اندومیزیال، ترانس گلوتامیناز بافتی

دکتر محمدرضا قدیر*
دکتر امیرحسین قانونی ۲

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی قم، فوق تخصص گوارش و کبد
۲- پزشک عمومی، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسئول: قم، خیابان شهید لواسانی، دانشگاه علوم پزشکی

تلفن: ۰۹۱۲۱۰۱۰۳۸۲

فکس: ۰۲۵۱-۲۹۰۹۲۸۸

نشانی 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 نوترفیل‌های هیپرسگمانته دیده شدند و نیز نتایج نشان دادند که آنمی مگالوبلاستیک در این بیمار تنها ناشی از کمبود ویتامین ب۱۲ است. جهت بررسی درد شکم و علل احتمالی کمبود ویتامین ب۱۲، علاوه بر اخذ شرح حالی دقیق، آندوسکوپی فوقانی و تیتراسیون آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز درخواست شد. در بررسی آندوسکوپی، دئودنوم ظاهری غیرطبیعی scalloping داشت و معده در ناحیه فوندوس، ظاهری آتروفیک داشت (شکل ۲). از قسمت‌های مختلف معده و دئودنوم بیوپسی‌های متعددی برداشته شد و به آزمایشگاه جهت پاتولوژی ارسال گردید. در بررسی پاتولوژیک، علاوه بر تأیید تشخیص گاستریت آتروفیک، ارتشاح سلول‌های التهابی با ارجحیت لنفوسیت در لامینا پروپریا، کوتاه شدن پرزهای روده و هیپرتروفی کریپت‌ها (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 ضد سلول‌های پاریتال، تشخیص نهایی آنمی پرنیشیوز با منشا کمبود فاکتور داخلی ناشی از تخریب سلول‌های پاریتال، ثابت گشت که به طور همزمان با بیماری سلیاک همراهی داشت (جدول ۳). بعد از تشخیص نهایی، بیمار تحت درمان با ویتامین ب۱۲ عضلانی و محدودیت مصرف مواد حاوی گلوتن (همچون غلات) قرار گرفت و بعد از یک ماه، ویزیت و آزمایشات بیمار مجدداً 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

اسپروسی سلیاک یا بیماری سلیاک، یک اتروپاتی خود ایمنی 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

اسپروسی سلیاک یا بیماری سلیاک یک اتروپاتی خود ایمنی است که اغلب در بیماران حساس به گلوتن دیده می‌شود [۱]. این بیماری در بین بالغین به دو شکل بروز می‌کند که به انواع کلاسیک (با غلبه اسهال) و خاموش معروفند [۲]. در نوع کلاسیک تظاهرات تیپیک سوء جذب و اسهال دیده می‌شود و در نوع خاموش علائم شامل تظاهرات غیر تیپیک می‌باشد [۲]. ارتباط اسپروسی سلیاک با بعضی از بیماری‌های دیگر همچون آنمی فقر آهن، درماتیت هرپتی فرم، کمبود انتخابی (IgA 3)، اختلالات تیروئید (هاشیموتو، گریوز) [۴]، دیابت شیرین [۵-۶] 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 مگالوبلاستیک ناشی از کمبود اسید فولیک دور از انتظار نیست و کمبود ویتامین ب۱۲ نیز تنها در موارد شدید درگیری روده باریک که تا ایلئوم پیشروی 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 ب۱۲ ناشی از آنمی پرنیشیوز و پان سیتوپنی شده و پاسخی در اماتیک به درمان با تزریق عضلانی ویتامین ب۱۲ 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 علائم تشدید 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 ساعات اولیه بامداد شروع می‌شود و با ناشتا بودن کمی بهتر می‌شود است. علاوه بر آن بیمار از بی‌بوست، نفخ، کاهش وزن (به میزان ۱۸ کیلوگرم در یک سال)، افسردگی و سفید شدن موهای خود نیز رنج می‌برد است. بیمار سیگار نمی‌کشیده و بیماری خاصی نیز در خانواده خود ذکر نمی‌کند. در معاینه بیمار، ظاهر و اسکرای 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 [۲۴-۲۲]. در اپروچ به بیماران با شک بالینی ضعیف به بیماری سلیاک (اسهال بدون علائم دیگر) وجود تست منفی آنتی‌بادی ضداندومیزیال 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 مواقعی 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 تظاهر بالینی بیماری سلیاک در افراد بالغ است. آنمی ماکروسیتیک نیز در بیماری سلیاک دیده شده است که دلیل آن کمبود اسیدفولیک 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 تیپیک بوده است مثل درد شکم، یبوست، ضعف و بی‌حالی و افسردگی که با بیماری سلیاک توجیه‌پذیر است و عدم وجود اسهال در این بیمار نشان از درگیری پروگزیمال تر روده باریک می‌دهد. بالا رفتن آنزیم‌های کبدی نیز در بیمار ما به همراه تغییرات 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 موردی، 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 ماکروگلوبولینمی والدنشتروم [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 اماتیکی 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 سال تر 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 تظاهراتی غیر از علائم سوء جذب در آنها بروز می‌کند مثل دردشکم، یبوست، بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، کم خونی فقر آهن و اسیدفولیک، اختلالات عصبی (مثل افسردگی)، آفت دهانی عودکننده، درد مفاصل و استئومالاسی [۱۲ و ۱۳]. به طور کلی بیشتر موارد تشخیص داده شده این بیماری بالغین هستند و تنها ۲۰٪ آنان بالای ۶۰ سال دارند [۱۳]. بسیاری از بالغین دوره‌های اپیزودیک یا شبانه اسهال، نفخ و درد شکم را ذکر می‌کنند که می‌تواند همراه با کاهش وزن باشد. استئاتوره با شدت و وسعت درگیری روده مرتبط است، اما غالباً در بیمارانی که فقط قسمت‌های پروگزیمال تر 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 تظاهرات بالینی بیماری سلیاک در بالغین، آنمی فقر آهن شایع‌ترین تظاهر 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)، کوآگولوپاتی ناشی از کمبود ویتامین k، هایپوکلسمی یا آلکالان فسفاتاز بالای ناشی از کمبود ویتامین D است که در همگی آنها اختلال در جذب روده‌ای ناحیه 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 [۱۱ و ۱۴].

سایر تظاهرات خارج روده‌ای بیماری سلیاک شامل شکستگی‌های استخوانی [۱۵]، عقیمی [۱۶]، اختلالات روانپزشکی [۱۷] و علائم نروولوژیکی 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 از دسته بیماری‌های اتوایمیون محسوب می‌شوند شامل درماتیت هرپتی فرم [۱۹]، دیابت شیرین [۲۰ و ۲۱] و تیروئیدیت اتوایمیون [۲۱] می‌شوند. تشخیص بیماری سلیاک بر اساس ترکیبی از تست‌های سرولوژیکی هیستولوژیک است. امروزه دسترسی به انجام آزمایشات سرولوژیکی با حساسیت و اختصاصیت بالا راه را برای تشخیص بیماری سلیاک به خصوص در موارد تظاهرات غیر تیپیک، تسهیل کرده است. این موارد عبارتند از بررسی آنتی‌بادی ضد اندومیزیال و ترانس گلوتامیناز بافتی (Tissue Transe Glutaminase (TTG [۲۲]. آنتی‌بادی ضد گلیادین اگر چه حساسیت متوسطی دارد اما نسبت به

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

مراجعه

- 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-dependent 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. case34.a case record . *N Engl J Med* november11:1530,1999.
- 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.



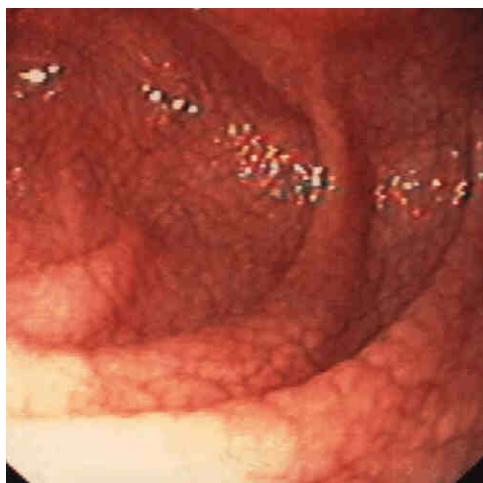
- 19- Otley C, Hall RP III. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8:759-69.
- 20- Sjoberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998;243:133-40.
- 21- Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac 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				
CBC		Hematology		
WBC	3400/ μ l	ESR1st	47 hr	
RBC	2.49×10^6 / μ l	CRP	Neg	
Hb	10.2 g/dl	Biochemistry		
HCT	28.8%			
MCV	115.7 fl			
MCH	41.0pg			
MCHC	35.4g/dl	Fe(iron)	105 μ g/dl	
PLT	125×10^3 / μ l	TIBC	339 μ g/dl	
Hypochromia	1 ⁺	Ferritin	51 ng/dl	
Anisocytosis	1 ⁺			
Macrocytosis	1 ⁺			
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			

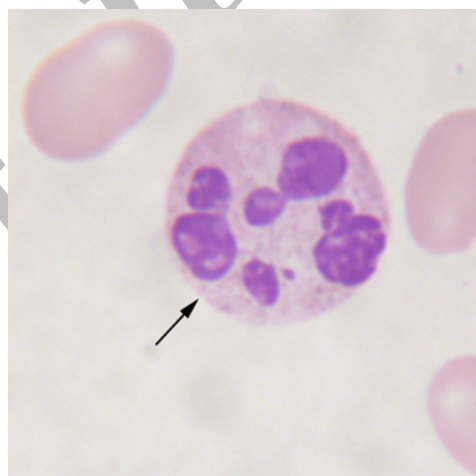
جدول ۲- اسمیر خون محیطی قبل از درمان	
Blood Smear	
Hypersegmentations of Neutrophils were seen(fig. 1)	

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.		

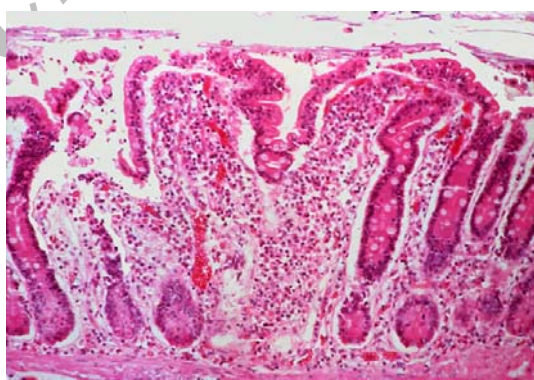
جدول ۴- آزمایشات خون شناسی بعد از درمان			
CBC		Special Biochemistry	
WBC	4100 / μ l	Vitamin B12	320 pg/ml
RBC	3.63×10^6 / μ l		
Hb	13.3 g/dl		
HCT	37.6 %		
MCV	103.6 fL		
MCH	36.6 pg		
MCHC	35.4 g/dl		
PLT	248×10^3 / μ l		



شکل ۲- Scalloping دئودنوم



شکل ۱- نوتروفیل هیپرسگمانته



شکل ۳- آتروفی ویلوس در سلیاک