

*سیده نگار مدرس صدرانی: کارشناس ارشد بیوشیمی، امور آزمایشگاه های مرکز بهداشت استان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
 *حسین براری دلور: کارشناس علوم آزمایشگاهی، امور آزمایشگاه های مرکز بهداشت استان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
 *فاطمه فرجی مزرعه خلف: کارشناس علوم آزمایشگاهی، شبکه بهداشت و درمان مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

کم خونی پرنیشیوز و کمبود ویتامین B12

داروها: مانند: کلشی سین، نئومایسین، متفورمین، داروهای ضد تشنج. استفاده طولانی مدت از داروهایی که بر تولید اسید معده تاثیر می گذارند (مانند آنتاگونیست های گیرنده H2، مهارکننده های پمپ پروتون) می توانند باعث بدتر شدن عواقب ناشی از کمبود ویتامین B12 شوند، زیرا اسید معده برای آزادسازی ویتامین B12 متصل به پروتئین های موجود در غذا لازم است.

اپیدمیولوژی

میزان بروز کم خونی پرنیشیوز در جمعیت بریتانیا بین ۱ تا ۵ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال تخمین زده می شود.
 در بریتانیا شیوع کمبود ویتامین B12 در افراد کمتر از ۶۰ سال حدود ۶ درصد است و برای افراد بالای ۶۰ سال ۲۰ درصد می باشد. حدود ۱۱ درصد از افرادی که رژیم غذایی وگان دارند کمبود ویتامین B12 دارند. کم خونی پرنیشیوز شایع ترین علت کمبود B12 و کم خونی مگالوبلاستیک است و بیشتر در افراد ۴۰ تا ۷۰ ساله رخ می دهد. میانگین سن شروع در افراد سفید پوست ۶۰ سال و برای افراد سیاه پوست ۵۰ سال، با پراکندگی (bimodal) به دلیل افزایش رخ داد در زنان جوان سیاه پوست است.

تظاهرات بالینی

علائم کم خونی ممکن است شامل خستگی و بی حالی، تنگی نفس، غش، تپش قلب و سردرد باشد. کمبود ویتامین B12 ممکن است با علائم عصبی غیر قابل توضیح برای نمونه، پارستزی، بی حسی، تغییرات شناختی یا اختلال بینایی همراه باشد. یافته های معاینه ممکن است شامل رنگ پریدگی، نارسایی قلبی (اگر کم خونی شدید باشد)، رنگ لیمویی پوست، گلوپیت و زخم دهان باشد.

ویتامین B12 یا کوبالامین در گوشت و غذاهای پروتئین جانوری وجود دارد. جذب آن در ایلئوم انتهایی روی می دهد و نیاز به فاکتور داخلی (Intrinsic Factor) ترشح شده از سلول های مخاطی معده (اهبانه)، برای گذر به مخاط روده دارد. ذخایر ویتامین B12 بدن در محدوده ۲-۳ میلی گرم بوده و به مدت ۲ تا ۴ سال دوام دارد. کم خونی پرنیشیوز یک فرایند خودایمنی است که باعث گاستریت، آتروفی تمام لایه های جسم و فوندوس معده و نابودی غدد طبیعی معده، ساختار مخاطی و سلول های جداری و اصلی معده می شود که منجر به آکلر هیدریا (فقدان اسید هیدروکلریک معده) و فقدان IF می شود.

اتیولوژی

کم خونی پرنیشیوز ۸۰ درصد از موارد کم خونی مگالوبلاستیک را به دلیل اختلال در جذب ویتامین B12 تشکیل می دهد. سایر علل کمبود ویتامین B12 عبارتند از:
علل وابسته به معده: گاسترکتومی، برداشتن معده، گاستریت آتروفیک، عفونت هلیکوباکتر پیلوری یا کمبود و یا ناهنجاری مادرزادی فاکتور داخلی (IF)
دریافت ناکافی ویتامین B12 در رژیم غذایی: به عنوان مثال، یک رژیم غذایی وگان. رژیم غذایی وگان تنها یک سبک تغذیه نیست بلکه یک سبک زندگی است. افراد پای بند به سبک وگان نه تنها از خوردن گوشت حیوانات پرهیز می کنند، بلکه سایر فرآورده های حیوانی نظیر شیر و لبنیات، تخم مرغ، تخم ماکیان و عسل نیز در رژیم این افراد ممنوع است.
علل روده ای: مانند: سوء جذب، برداشتن روده، بیماری کرون که بر ایلئوم تأثیر می گذارد، اسپرو مزمن استوایی، HIV و هر کار رادیوتراپی که باعث تابش به ایلئوم می شود.



همولیتیک (مانند کم خونی داسی شکل)، بیماری بدخیم، افزایش از دست دادن کلیه (بعلت نارسایی احتقانی قلب، دیالیز)، داروها (داروهای ضد تشنج، سولفاسالازین).

عوارض عصبی مانند دژنراسیون ترکیبی تحت حاد نخاع ممکن است علیرغم طبیعی بودن سطوح در B12 سرم، رخ دهد، به عنوان مثال، نارسایی در انتقال درون سلولی ویتامین B12 توسط transcobalamin-2 می تواند منجر به کمبود عملکردی ویتامین B12 شود هرچند که سطح سرمی آن به ظاهر طبیعی باشد.

علل ماکروسیتوز:

- بارداری و دوره نوزادی.
- مصرف الکل بیش از حد.
- بیماری کبد.
- کم کاری تیروئید شدید.
- رتیکولوسیتوز (به عنوان مثال، پسا خونریزی حاد یا کم خونی همولیتیک).
- سایر اختلالات خونی-آپلازی گلوبول های قرمز، کم خونی آپلاستیک، لوسمی میلوئیدی، ناهنجاری های میلودیسیپلاستیک.
- تغییرات در پروتئین های پلازما (برای مثال، افزایش پاراپروتئین ثانویه در مولتیپل میلوما) ممکن است باعث افزایش کاذب میانگین حجم سلولی (MCV) بدون حضور ماکروسیت شود.
- داروهایی که بر سنتز DNA تاثیر می گذارند - به عنوان مثال، آزاتیوپرین، هیدروکسی اوره روش های بررسی و تشخیص

ویژگی های عصبی روانی ممکن است شامل تحریک پذیری، افسردگی، روان پریشی و زوال عقل باشد. ویژگی های عصبی نیز می تواند موارد تحت حاد دژنراسیون ترکیبی نخاع و نوروپاتی محیطی را در بر بگیرد.

از دست دادن حس ارتعاشی و موقعیت محیطی نشانه های اولیه درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که همراه با از دست دادن رفلکس و ضعف خفیف تا متوسط است. مراحل بعدی ممکن است با حالت تشنج، پاسخ های باینسکی (در اصطلاح پزشکی در نورواناتومی به معنای رفلکسی است که پزشکان از آن در تشخیص سالم بودن مسیر های مغزی - نخاعی برای حرکات ارادی از آن بهره می گیرند) و آتاکسی مشخص شود.

سایر علائم عصبی غیرمعمول شامل اختلال در احساس درد، درجه حرارت و حس لمس است. ساق پاها و پاها زودتر و بیشتر از دست ها درگیر می شوند. کوررنگی زرد-آبی ممکن است رخ دهد. علائم روانپزشکی (معمولاً در موارد پیشرفته برجسته تراست) ممکن است شامل افسردگی، پارانوئا (جنون مگالوبلاستیک)، هذیان، سردرگمی و زوال عقل باشد. بیماران کم خون شدید ممکن است با نارسایی قلبی که اغلب توسط عفونت ایجاد می شود، مراجعه کنند. هپاتومگالی و اسپلنومگالی ممکن است وجود داشته باشد.

تشخیص افتراقی

علل کم خونی مگالوبلاستیک:

کمبود فولات - رژیم غذایی نامناسب، شیر بز، انتروپاتی ناشی از گلوتن، اسپرو گرمسیری، بارداری، نارس بودن، مزمن، کم خونی های

تست‌های بیوشیمیایی

با افزایش تخریب پیش سازهای گلبول قرمز در مغز استخوان، بیلی روبین غیر کونژوگه پلاسما ممکن است افزایش یابد. آزمایش‌های عملکرد کبد (LFTs)، آزمایش‌های تیروئید (TFTs) و الکتروفورز پروتئین ممکن است در تشخیص افتراقی ماکروسیتوز کمک کنند.

امروزه ویتامین B12 سرم تست تشخیصی معمول اولیه استاندارد است. تعیین محدوده‌های مرجع، توسط آزمایشگاه‌ها به طور جداگانه می‌تواند چالش برانگیز باشد زیرا سطح ویتامین B12 سرم می‌تواند تحت تأثیر متغیرهای زیادی از جمله رژیم غذایی، بارداری، مکمل‌ها، قرص‌های ضد بارداری و متفورمین قرار گیرد ویتامین B12 و سنجش فولات باید به دلیل رابطه نزدیک در متابولیسم همزمان ارزیابی شود.

سطح کل ویتامین B12 خون همیشه با سطح ویتامین B12 فعال در بدن مرتبط نیست و همچنین شامل ویتامین B12 غیرفعال متابولیکی است، بنابراین نتایج سرمی ویتامین B12 (کوبالامین) باید همراه با علائم بالینی و سایر نتایج آزمایشگاهی تفسیر شود. سایر محدودیت‌های آزمایش‌های موجود در حال حاضر برای ویتامین B12 عبارتند از:

سطح نرمال بالینی کوبالامین نامشخص است. با این حال تصور می‌شود که کوبالامین سرم کمتر از ۲۰۰ نانوگرم در لیتر باشد (۱۴۸ پیکومول در لیتر) به اندازه کافی حساس است که ۹۷ درصد از افراد مبتلا به کمبود ویتامین

B12 را بتواند تشخیص دهد.

سطح کوبالامین به راحتی با علائم بالینی مرتبط نیست، اگرچه افرادی که سطح کوبالامین کمتر از ۱۰۰ نانوگرم در لیتر (۷۵ پیکومول در لیتر) دارند معمولاً دارای شواهد بالینی یا متابولیکی کمبود ویتامین B12 هستند.

در افراد مسن، غلظت‌های پایین کوبالامین سرم در محدوده ۱۰۰-۱۶۰ نانوگرم در لیتر ممکن است در غیاب کم‌خونی یا ماکروسیتوز رخ دهد و یا کمبود بالینی قابل توجه ویتامین B12 ممکن است حتی با سطوح کوبالامین در محدوده نرمال وجود داشته باشد.

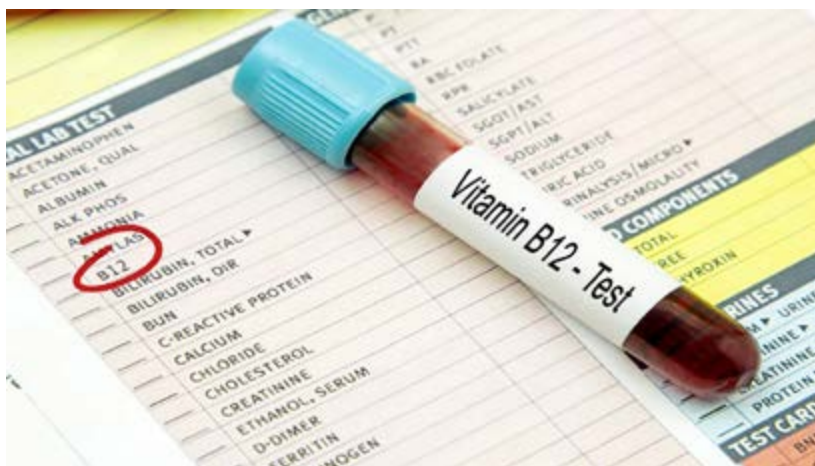
زمانی که از داروهای ضد بارداری خوراکی استفاده می‌کنند، ممکن است به دلیل کاهش پروتئین ناقل کوبالامین، سطح کوبالامین را کاهش دهند. با این حال، این ممکن است منجر به کمبود نشود. سطح سرمی کوبالامین در زنان باردار کاهش می‌

در حال حاضر هیچ آزمایش استاندارد طلایی برای تشخیص کمبود ویتامین B12 وجود ندارد:

مقدار پایین غیر قطعی ویتامین B12 ممکن است با علائم غیر اختصاصی و بدون کم‌خونی رخ دهد.

بیماران با چهره‌ی بالینی قوی کمبود ویتامین B12 ممکن است سطح سرمی ویتامین B12 را داشته باشند که در داخل محدوده مرجع قرار گیرد (سطح ویتامین B12 طبیعی کاذب).

آزمایشات دیگر (هموسیتئین پلاسما، اسید متیل مالونیک پلاسما و هولوترانس ویتامین B12 سرم) ممکن است به تعیین کمبود عملکردی یا بیوشیمیایی زمینه‌ای کمک کند اما در حال حاضر به طور گسترده در دسترس نیستند و نقاط cut-off برای نشان دادن کمبود در آزمایشگاه‌های مختلف متفاوت است.



CBC و لام خون

وجود نوتروفیل‌های هایپرسمگمانته در لام ممکن است نشان دهنده کمبود ویتامین B12 یا فولات باشد. اگرچه، آنها در آغاز کمبود ویتامین B12 حساس و اختصاصی نیستند.

ماکروسیت‌های بیضی شکل، نوتروفیل‌های هایپرسمگمانته و مگالوبلاست‌های درحال گردش در لام خون و تغییرات مگالوبلاستیک در مغز استخوان از ویژگی‌های بالینی کمبود ویتامین B12 است. با این حال، افزایش MCV شاخص خاصی از کمبود ویتامین B12 نیست و احتمال سندرم میلودیسیپلاستیک زمینه‌ای و همچنین مصرف بیش از حد الکل، داروها و سایر علل افزایش MCV باید در نظر گرفته شود.

بالا نبودن MCV نمی‌تواند برای رد نیاز به آزمایش ویتامین B12 استفاده شود. در کمبود آهن مرتبط ممکن است MCV طبیعی باشد، در این صورت ممکن است دو نوع گلبول قرمز دیده شود (یک فیلم خونی دو شکلی).

یابد و تعیین کمبود در آن کمتر قابل اعتماد است. مقادیر مرجع (و واحدها) ممکن است بین آزمایشگاه‌ها متفاوت باشد.

هموسیستئین تام پلاسما:

کمبود ویتامین B12 منجر به افزایش هموسیستئین پلاسما می‌شود که یک نشانگر زیستی حساس کمبود ویتامین B12 است و در اوایل دوره کمبود، افزایش می‌یابد و با بدتر شدن کمبود پیشرفت می‌کند. با این حال سطوح افزایش یافته آن همچنین در کمبود فولات، در کمبود B6 و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، در کم کاری تیروئید و در نتیجه برخی پلی مورفیسم‌های ژنتیکی رخ می‌دهد. اسیدمتیل مالونیک پلاسما در کمبود ویتامین B12 افزایش می‌یابد، با این حال، سطح آن ممکن است به طور کاذب در افراد مبتلا به بیماری کلیه، رشد بیش از حد باکتری‌های روده کوچک و غلظت خون افزایش یابد. سطوح فوق العاده بالای آن تقریباً همیشه نشان دهنده کمبود ویتامین B12 است.

هولو ترانس کوبالامین بخش ویتامین B12 پلاسما است و ممکن است اختصاصی تر از سطح ویتامین B12 سرم باشد. با این حال، این تست در حال حاضر به طور گسترده در دسترس نیست. سطح اسید فولیک باید اندازه‌گیری شود تا گمان کمبود آن همراه با کمبود B12، حذف شود. فولات گلبول قرمز راهنمای بهتری برای کمبود فولات، نسبت به فولات سرم است. کمبود B12 ممکن است منجر به افزایش سطح فولات سرم شود، اما سطح فولات گلبول قرمز را به علت تاثیر بر متابولیسم فولات داخل سلولی کاهش می‌دهد.

بررسی های تعیین علت شناسی کمبود ویتامین B12

غربالگری اتوآنتی بادی

کم خونی پرئیشیوز یکی از چندین بیماری‌های خود ایمنی است، همانند بیماری هاشیموتو، دیابت نوع 1، ویتیلیگو و هیپوآدنالیسم که ممکن است با هم وجود داشته باشد. آنتی بادی‌ها علیه آنتی ژن‌های بافتی خاص می‌توانند به تشخیص شرایط خاص کمک کنند.

کم خونی پرئیشیوز به گونه‌ای ویژه با وجود آنتی بادی‌های فاکتور داخلی (IFABs) تشخیص داده می‌شود. با این حال، پروفایل‌های خود ایمنی انجام شده در بیماران برای ارزیابی کلی بخشی از غدد درون ریز و دیگر ناهنجاری‌های خود ایمنی است، که ممکن است با کم خونی پرئیشیوز (IFAB, anti-parietal cell antibody)، همراه باشد، تا بتوان احتمال وجود هم‌زمان کم خونی پرئیشیوز را افزایش می‌دهد. در طول بررسی کم خونی پرئیشیوز، دیگر نارسایی‌های خود ایمنی نیز ممکن است به طور هم‌زمان وجود داشته باشد (به ویژه بیماری تیروئید و دیابت نوع 1) و پیشنهاد شده است که بررسی‌ها برای این موارد نیز در نظر گرفته شود.

آنتی بادی فاکتور داخلی (IFAB)

دارای ویژگی بالا با ارزش پیش بینی مثبت بالا (۹۵٪) برای وجود کم خونی پرئیشیوز در صورت مثبت بودن، و دارای مثبت کاذب کم با میزان (۱-۲٪). آن دسته از بیمارانی که نیاز به درمان جایگزین ویتامین B12 مادام‌العمر دارند را شناسایی می‌کند. IFAB حساسیت پایینی دارد و در ۴۰-۶۰ درصد موارد مثبت است بنابراین، سنجش IFAB منفی آنتی پرئیشیوز را رد نمی‌کند. تیتراژ بالای IFAB ممکن است با سنجش ویتامین B12 تداخل داشته باشد که منجر به یک ویتامین B12 کاذب در سرم طبیعی می‌شود. بنابراین آزمایش آنتی بادی‌های فاکتور داخلی (IFAB) در بیمارانی توصیه می‌شود که ویژگی‌های بالینی قوی کمبود را نشان می‌دهد، مانند وجود کم خونی مگالوبلاستیک یا دژنراسیون ترکیبی تحت حاد نخاع، و لو اندازه ویتامین B12 سرم این بیماران طبیعی نشان داده شود.

آنتی بادی های ضد سلول جداري معده

(Gastric anti-parietal cell antibodies)

دارای ویژگی پایینی برای کم خونی پرئیشیوز است. در ۸۰ درصد افراد مبتلا به کم خونی پرئیشیوز مثبت می‌شود ولی در ۱۰ درصد افراد عادی نیز مثبت است. آنتی بادی‌های مثبت سلول جداري معده ممکن است باعث آکلرهدری اسید معده و پیشرفت به کم خونی پرئیشیوز شود. با این حال، آزمایش آنتی بادی جداري معده مثبت برای کم خونی پرئیشیوز قطعی نیست. بنابراین انجام آن برای تشخیص کم خونی پرئیشیوز توصیه نمی‌شود.

آزمون شیلینگ: این آزمایش برای اندازه‌گیری جذب B12 با ارزیابی افزایش رادیواکتیویته ادرار پس از دوز خوراکی B12 رادیواکتیو استفاده شد. این تست دیگر در دسترس نیست.

آسپیراسیون مغز استخوان

بررسی مغز استخوان بیشتر جنبه تاریخی دارد و در شرایطی که تصویر بالینی تنها براساس آزمایش‌های آزمایشگاهی نامشخص بود، توصیه می‌شد. با این حال، برخی از افراد مبتلا به کمبود ویتامین B12 هیچ ناهنجاری خونی آشکار ندارند و ارزش بررسی مغز استخوان نیز ناشناخته است. بهر روی، آسپیراسیون مغز استخوان شاید برای محدود کردن تشخیص افتراقی ضروری باشد، به ویژه اگر به میلودیسپلازی، کم خونی آپلاستیک، میلوما یا سایر اختلالات مغز استخوان مشکوک باشند. در کمبود B12 و فولات، مگالوبلاست‌ها و متامیلوسیت‌های غول پیکر (اپیش سازهای اولیه‌ی گرانولوسیت) دیده می‌شود.

ترشحات معده

مجموع ترشحات معده تا نزدیک به ۱۰ درصد از محدوده مرجع کاهش می یابد. بیشتر بیماران آکلریدریا دارند و از فاکتور داخلی بی بهره هستند.

گاستروسکوپی

افراد مبتلا به کم خونی پرنیشیوز که سپس دچار کمبود آهن می شوند (که نشان دهنده شواهدی از گاستریت آتروفیک مزمن است) به دلیل احتمال افزایش اندک خطر سرطان معده، با آندوسکوپی بررسی شوند. با این حال، آندوسکوپی نظارتی توصیه شده نیست.

بیماری های وابسته

افراد مبتلا به کم خونی پرنیشیوز در معرض افزایش خطر دچار به سرطان معده بوده و دارای وابستگی با سایر بیماری های خودایمنی نیز هستند، مانند کم کاری تیروئید اولیه، تیروتوکسیکوز، تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری آدیسون، دیابت نوع ۱، کم کاری پاراتیروئید و ویتیلیگو.

کنترل و درمان کم خونی پرنیشیوز

تظاهرات عصبی (نوروپاتی محیطی، دژنراسیون ترکیبی نخاع) ممکن است بدون تغییرات خونی رخ دهد. بنابراین درمان زود هنگام برای جلوگیری از ناتوانی عصبی دائمی ضروری است. باید هوشیار که اسید فولیک به جای B12 به بیمارانی که از B12 محرومند داده نشود، زیرا ممکن است منجر به نقص عصبی برق آسا شود. فرمول ملی بریتانیا داروهای مورد استفاده در کم خونی های مگالوبلاستیک:

- هیدروکسوکوبالامین به طور کامل جایگزین سیانوکوبالامین به عنوان فرم انتخابی ویتامین B12 برای درمان تجویز می شود.
- با تزریق عضلانی، کم خونی پرنیشیوز و سایر کم خونی های ماکروسیتیک بدون درگیری عصبی، ابتدا ۱ میلی گرم سه بار در هفته به مدت دو هفته، سپس ۱ میلی گرم هر سه ماه یکبار.
- کم خونی پرنیشیوز و سایر کم خونی های ماکروسیتیک با درگیری عصبی، ابتدا ۱ میلی گرم در روزهای متناوب تا زمان بهبود بیشتر، سپس ۱ میلی گرم هر دو ماه.
- پیشگیری از کم خونی های ماکروسیتی مرتبط با کمبود ویتامین B12، ۱ میلی گرم هر ۲-۳ ماه. زمان مراجعه بیماران به پزشک

زمان ارجاع به متخصص

اگر فرد دارای علائم عصبی بوده یا باردار است، از یک متخصص هماتولوژی مشاوره فوری بگیرد.

اگر پس از بررسی ها، علت کمبود ویتامین B12 یا فولات نامشخص است، یا علت مشکوک به کمبود ویتامین B12 یا فولات، به سبب بدخیمی خونی یا دیگر ناهنجاری های خونی است، باید به متخصص هماتولوژی مراجعه کنید.

در موارد زیر به متخصص گوارش مراجعه کنید:

- ۱- شک به سوء جذب ویتامین B12 (که در اثر کم خونی پرنیشیوز نباشد)
- ۲- فرد دارای کم خونی پرنیشیوز و علائم گوارشی است، به ویژه اگر شک به سرطان برود (مثلاً کمبود آهن همزمان) فوریت ارجاع به ماهیت علائم بستگی دارد.
- ۳- اگر تصور می شود کمبود ویتامین B12 به دلیل رژیم غذایی نامناسب است، به یک متخصص تغذیه مراجعه کنید.

عوارض کم خونی پرنیشیوز

- کم خونی شدید باعث خطر عوارض قلبی ریوی می شود.
- تغییرات عصبی ممکن است رخ دهد، حتی زمانی که هیچ تغییری در شمارش خون وجود نداشته باشد که شامل پارستزی، آتاکسی، نوروپاتی محیطی (پاهای معمولاً بیشتر از بازوها تحت تأثیر قرار می گیرند)، اختلال بینایی، ناهنجاری های روانپزشکی و از دست دادن حافظه می باشند، دژنراسیون ترکیبی تحت حاد نخاع نیز ممکن است رخ دهد.
- کمبود ویتامین B12 مستعد نقایص لوله عصبی (مانند اسپینا بیفیدا، آنانسفالی و انسفالوسل) در جنین می شود.
- کمبود ویتامین B12 یا فولات ممکن است باعث تولید ناکارآمد هر نوع سلول خونی مشتق شده از مغز استخوان شود.
- کمبود ویتامین B12 یا فولات، ممکن است باعث عقیمی شود که با مکمل های ویتامینی مناسب برگشت پذیر است.
- افراد مبتلا به کم خونی پرنیشیوز در معرض افزایش خطر ابتلا به سرطان معده هستند. پیش آگهی کم خونی پرنیشیوز قبل از پیدایش درمان با ویتامین B12، این بیماری کشنده بود. از این رو نام پرنیشیوز یا خطرناک به آن گذاشتند. با این حال، کم خونی پرنیشیوز به سرعت به درمان جایگزین پاسخ می دهد و بیشتر بیماران طول عمر طبیعی با عوارض کمی دارند. اگر کمبود شدید و طولانی مدت بوده باشد، هر گونه عارضه عصبی ممکن است غیر قابل برگشت باشد.

منبع

This is a translation into Farsi of an article originally published in English: Dr Colin Tidy, Pernicious Anaemia and B12 Deficiency. Available from patient.info/doctor, 2021.