

دژنراسانس مختلط تحت حاد: گزارش دو مورد

دکتر حسین پور محمودیان^۱

خلاصه

دژنراسانس مختلط تحت حاد که در اثر کمبود ویتامین ب ۱۲ (کوبالامین) ایجاد می‌شود اگرچه در ایران کم است ولی گاهی دیده می‌شود. بیماری می‌تواند قبل از آنکه نشانه‌های کم‌خونی ظاهر شود در اثر آسیب میلین و بعداً آکسون و حتی نورون به صورت گرفتاری نخاع، مغز، اعصاب بینایی و اعصاب محیطی ظاهر شود. در این گزارش دو بیمار معرفی می‌گردند که در بیمار اول، این بیماری با کمبود ویتامین ب ۱۲ در زمینه بیماری کم‌خونی بدخیم ایجاد شده بود. در بیمار دوم نیز بیماری با کمبود ویتامین ب ۱۲ (احتمالاً ناشی از فقر غذایی) بوجود آمده بود ولی هنوز کم‌خونی در او ایجاد نشده بود.

واژه‌های کلیدی: دژنراسانس مختلط تحت حاد، ویتامین ب ۱۲، کم‌خونی

مقدمه

(intrinsic factor) ایجاد می‌شود. گاهی به علت بی‌اثر بودن فاکتور داخلی یا برداشتن معده و ایلئوم، بیماری سلیاک، عفونت انگلی *Diphyllobothrium Latum*، رشد زیاد باکتری روده‌ای و یانرسیدن ویتامین ب ۱۲ به بدن، نبودن عوامل انتقالی در خون،

دژنراسانس مختلط تحت حاد (subacute combined degeneration, SCD) در شمال اروپا شایع و در کشور ما کم است. این بیماری در اثر کمبود ویتامین ب ۱۲ (کوبالامین) و بیشتر در اثر کم‌خونی بدخیم به علت ترشح نشدن فاکتور داخلی

۱- متخصص مغز و اعصاب، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

ناتوانی در راه رفتن در بیمارستان بستری شده است. وی از ۲ سال قبل از آن دچار ضعف اندام‌های تحتانی با سیر پیش‌رونده بوده که به دستها نیز سرایت کرده است. بیمار از ۱۵ روز قبل از بستری نمی‌توانسته راه برود و در اندام‌ها گزگز، مورمور شدن پیدا شده و به تازگی هم حافظه وی دچار اختلال شده است. در دو سال گذشته ۶ بار حملات اختلال هوشیاری و تشنج داشته است. سابقه اعتیاد و بیماری دیگر را ذکر نمی‌کند. در معاینه، کم‌خونی و گرفتاری عصبی بصورت دمانس، ضعف (پارزی) چهار اندام با اسپاستیسیته و افزایش رفلکس‌های وتری بیشتر در پاها و باینسکی وجود داشت. اختلال حس‌های وضعیت و ارتعاش، همراه با کم شدن حس درد و حرارت در اندام‌ها مشاهده شد ولی سطح حسی وجود نداشت. راه رفتن آتاکسیک و اسپاستیک بود. اعصاب بینایی در معاینه آتروفی نداشت. در آزمایش‌ها هموگلوبین ۷/۱ میلی‌گرم در صد و $MCV=120$ بود. در لام خون محیطی گلبول‌های قرمز بزرگ بیضوی و نوتروفیل‌ها افزایش سگمان داشتند. در مغز استخوان هیپرپلازی رده اریتروسیته با تغییرات مگالوبلاستیک مشاهده شد. در آندوسکوپی معده آتروفی کامل مخاط دیده شد، اسید معده پایه صفر و اسید تام ۰/۳ گرم در لیتر گزارش شد. بیوپسی عصب سورال و EMG، نوروپاتی محیطی را نشان داد. میزان ب ۱۲ سرم ۵۰ پیکوگرم و مقدار اسید فولیک، قند، کلسیم، فسفر سرم، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و آزمایش‌های تیروئید و کلیه طبیعی بود. آزمایش VDRL منفی و نوار EKG و EEG طبیعی بود. در سی‌تی اسکن مغز انفارکتوس کوچک لب گیجگاهی راست مشاهده گردید.

بیمار دوم: مردی ۴۸ ساله، سنگ‌بُر، به علت درد و سوزش و ضعف اندام‌ها در آب‌انماه سال ۷۳ در بیمارستان بستری شد. مشکل بیمار از ۹ ماه قبل شروع شده بود. بجز سیگار کشیدن اعتیاد دیگر و همچنین بیماری دیگری نداشته است. ۲ روز قبل از بستری یک آمپول ب ۱۲ و ب کمپلکس به بیمار تزریق شده بود. در معاینه پارستزی و از بین رفتن حس‌های وضعیت و ارتعاش در چهار اندام مشاهده شد. در پاها اسپاستیسیته، کلونوس و افزایش رفلکس‌های وتری وجود داشت و رفلکس جلدی کف پا به حالت اکستانسیون بود. آتروفی عصب بینایی دیده نشد. هوشیاری بیمار خوب، راه رفتن وی آتاکسیک و اسپاستیک، و حس درد و حرارت طبیعی بود. $Hb=15/9$, $MCV=87$ و گلبول‌های قرمز طبیعی ولی نوتروفیل‌ها افزایش سگمان‌های بیش از ۶ عدد را داشت. مغز استخوان مگالوبلاستیک و با افزایش رده اریتروئید همراه بود. ویتامین ب ۱۲ سرم ۲۴۰ پیکوگرم (طبیعی ۱۰۰۰-۲۰۰۰ پیکوگرم)، فولات، قند، کلسیم، فسفر، اسید

مصرف بعضی داروها و احتیاج زیاد بدن ایجاد می‌شود. اگرچه ویتامین ب ۱۲ به مقدار کم مورد نیاز است ولی کمبود آن بیماری می‌آفریند (۳). معمولاً گرفتاری خونی بصورت افزایش سگمان‌های نوتروفیلی بیش از ۶ عدد وجود دارد و در مغز استخوان رده اریتروئید افزایش یافته و سلول‌ها بزرگ هستند (۷). همیشه تظاهرات عصبی با کم‌خونی ماکروسیته همراه نیست. درگیری عصبی ابتدا از ستون‌های خلفی نخاع با اختلال در حس‌های وضعیتی و ارتعاش شروع می‌شود و بیمار از پارستزی و اختلال در راه رفتن به خصوص در تاریکی شاکمی است. با پیشرفت بیماری و گرفتاری ستون‌های جانبی راه رفتن بیمار آتاکسیک و اسپاستیک شده و نشانه‌های گرفتاری نورون حرکتی فوقانی پیدا می‌شود. چنانچه راه‌های نخاعی تالاموسی هم درگیر شوند، ممکن است تغییرات سطح حسی دیده شود (۱۲). اعصاب بینایی هم گرفتار می‌شوند که باید از ایسکمی عصب و نیز اسکروز مولتیل و غیره با آزمایشات بالینی و با ثبت پتانسیل برانگیخته بینایی (visual evoked potential, VEP) و MRI مشخص گردد (۶). درگیری مغز به صورت تظاهرات روانی و اختلال عقل خود را نشان می‌دهد، که با توجه به یافته‌های آزمایشگاهی، می‌توان آنسفالوپاتی‌های دیگر را که باعث گرفتاری روانی و هوشیاری می‌شوند رد نمود. گاهی نیز اعصاب محیطی گرفتار می‌شوند (۱). یافته‌های بیان شده به علت اختلال در ساخت میلین بواسطه کمبود ویتامین ب ۱۲ ایجاد می‌شوند (۱۲).

روش بررسی

در بیماران با گرفتاری نخاع و نشانه‌ها و شناسه‌های درگیری ستون‌های خلفی و جانبی با یا بدون آنمی جهت تشخیص بیماری SCD اندازه‌گیری ویتامین ب ۱۲ سرم کلید تشخیص است (۵) چون گاهی بیمار قبل از بررسی ب ۱۲ گرفته است در این حالت ب ۱۲ سرم پایین نیست و لازم است برای رد بیماری‌های دیگر نخاع، آزمایش‌های دیگری هم برحسب یافته‌ها انجام شود (۶). خون محیطی از نظر افزایش سگمان‌های نوتروفیل‌ها و اندکس‌های گلبول‌های قرمز و مغز استخوان نیز باید آزمایش شود (۷). بررسی وجود یا عدم وجود آتروفی در معده، اندازه‌گیری اسید معده و آزمایش پنتوگاسترین و شیلینگ، هموسیستین توتال، اسید متیل مالونیک و ترانس کوبالامین سرم می‌تواند به تشخیص کمک نماید (۲،۴،۵).

معرفی بیمار

بیمار اول: مردی است ۵۰ ساله، که در سال ۶۷ به علت

منجر به عوارض عصبی می‌شوند (۱۲). همراه کم‌خونی بدخیم که یک بیماری خود ایمنی است و در آن اغلب بر ضد سلول‌های جانبی معده آنتی‌کور ساخته می‌شود، ممکن است سایر بیماری‌های خود ایمنی مثل آدیسون، آرتریت روماتوئید، بیماری‌های تیروئید و هیپوپاراتیروئید، پسی و شاید دیابت قندی دیده شود. در این بیماری به علت ترشح نشدن فاکتور داخلی کوبالامین جذب نمی‌شود و منجر به عوارض کم‌خونی مگالوبلاستیک و درگیری عصبی و گوارشی می‌شود (۱،۹). گاهی ممکن است بدون آنکه مخاط معده آتروفی شود، فاکتور داخلی ترشح نشود و در مواردی هم فاکتور داخلی بی‌اثر است و ندرتاً ترانس کوبالامین که عامل انتقال ب ۱۲ است کمبود دارد (۲). داروها هم باعث کمبود ب ۱۲ می‌شوند مثل فنیتوئین، پیریمیدون، فنوباریتال که جذب آن را مختل می‌کنند. در بیماری‌های ارثی مثل سندرم لشن‌نیهان Lesch Nyhan و اسیدوزی اوروتیک (۱) نیز کمبود ب ۱۲ ایجاد می‌شود. در گیاه‌خواران، در حالت بدی تغذیه، جراحی معده، نئوپلازی معده، خوردن مواد سوزاننده، رشد زیاد میکروبی روده، عفونت انگلی (DL)، سوء جذب ب ۱۲ ژنتیکی، پانکراتیت مزمن، سندرم زولینگرالیسون، همودیالیز، گرفتناری ایلئوم انتهایی، در بای‌پس‌های روده‌ای و در بیماری‌هایی مثل تیروتوکسیکوز، حاملگی و نئوپلازی‌ها که در آنها مصرف ب ۱۲ بدن افزایش می‌یابد، ممکن است کمبود ویتامین ب ۱۲ دیده شود. در هر حال چون این ویتامین در بافت‌ها ذخیره می‌شود در هنگام نرسیدن ویتامین به بدن حداقل سه سال طول می‌کشد تا تظاهرات کمبود آن پیدا شود و به هر علت که کمبود داشته باشد تظاهر بالینی یکسان می‌دهد (۳).

گرفتناری دستگاه عصبی می‌تواند قبل از بروز کم‌خونی خود را نشان دهد (۳). آسیب عصبی با تخریب واکوئل دار شدن میلین شروع می‌شود و در ادامه گلیوز هم اضافه می‌شود و حتی به مرگ سلول عصبی می‌انجامد (۱۰،۱۲). شروع درگیری با آسیب ستون‌های خلفی و آن هم راه‌های حس وضعیت، سپس ارتعاش است. اگرچه در مواردی گرفتناری اعصاب بینایی اولین نشانه است، ولی در بسیاری موارد بیمار شکایتی از ضعف بینایی ندارد در حالی که پتانسیل برانگیخته بینایی او ممکن است اختلال نشان دهد (۶). بیمار از پارستری می‌نالده و راه رفتنش ممکن است بقدری مختل شود که نداند کجا پایش را می‌گذارد. اگرچه شروع علائم ممکن است از یک اندام باشد ولی تظاهرات آن نسبتاً قرینه است و بدنبال درگیری ستون‌های خلفی ستون‌های جانبی نخاع درگیر می‌شوند (۹). در درگیری مغز، بیمار نشانه‌های روانی مثل

معه و تست‌های کلیوی و تیروئید همگی طبیعی بودند. همچنین آندوسکوپ، باریوم‌انما، ترانزیت روده باریک، امتحان مایع نخاع، EMG, VEP و MRI از مغز و نخاع طبیعی بود. پتانسیل برانگیخته حسی (sensory evoked potential, SEP) نخاع غیر طبیعی بود. بیمار با گرفتن ب ۱۲ رو به بهبودی رفت. راه رفتن بیمار بهتر شد و کلونوس و باینسکی از بین رفت. امکان اندازه‌گیری هموسیستین، اسید متیل مالونیک و ترانس کوبالامین سرم وجود نداشت.

نتیجه

بیمار اول با کم‌خونی بدخیم، اسیدیته پایین ترشحات معده و پایین بودن ب ۱۲ سرم دچار SCD بود. متأسفانه امکان اندازه‌گیری آنتی‌بادی علیه سلول‌های معده و فاکتور داخلی وجود نداشت. در بیمار دوم اثری از کم‌خونی پیدا نشد ولی افزایش سگمان‌های نوتروفیل‌ها و مغز استخوان نمای مگالوبلاستی با افزایش رده اریتروئید را داشت. سطح سرمی ب ۱۲ در حد پایین طبیعی بود که احتمالاً به علت گرفتن ۱۰۰۰ میکروگرم ب ۱۲ قبل از بستری شدن بوده است. جواب خوب بیمار به ب ۱۲ (سیانوکوبالامین) و وجود SEP غیر طبیعی، تشخیص SCD را در اثر کمبود ب ۱۲ قطعی کرد. کمبود ب ۱۲ در این بیمار به احتمال زیاد غذایی بوده است.

بحث

ویتامین ب ۱۲ از راه متیل کوبالامین که فاکتور اساسی برای تبدیل هموسیستین به متیونین می‌باشد منجر به ساخته شدن DNA می‌گردد و کمبودش باعث مگالوبلاستیک شدن سلول‌های در حال تکثیر در دستگاه گردش خون و گوارش می‌شود. در واقع متابولیسم فولات که در ساخت کولین و فسفولیپیدهای حاوی کولین از متیونین دخالت دارد مختل می‌گردد و ضایعه عصبی تا حدودی مربوط به این اختلال است (۴). اگر کمبود اسید فولیک نیز در کار باشد عوارض خونی شبیه کمبود ب ۱۲ ایجاد می‌شود. بعضی از بیماران کمبود ب ۱۲ و اسیدفولیک را با هم دارند که با مصرف داروهای ضد فولات و در سوء تغذیه همراه با کمبود چند ویتامین دیگر دیده می‌شود و تظاهر عصبی شایع آن نوروپاتی محیطی است (۳،۱۲). کمبود آدنوزین کوبالامین متابولیت دیگر ب ۱۲، باعث عدم تبدیل متیل مالونیل کوآنزیم A به سوکسینیل کوآنزیم A و ماده قبل آن پروپیل کوآنزیم A در بافت‌ها می‌شود. متعاقب این پدیده اسیدهای چرب غیر فیزیولوژیک با شاخه کربنی ناجور ساخته شده و در چربی‌های عصبی نفوذ می‌کنند و

نوروپاتی حرکتی می‌شود. همین طور در بیماری ایدز نمونه‌های بالینی از SCD دیده شده که ممکن است علت آن اثرات دیررس عفونت یا ویروس‌های ثانوی و یا دخالت در متابولیسم ب ۱۲ باشد (۱۲).

با تشخیص SCD تجویز سریع ویتامین ب ۱۲ ضروری است. ابتدا روزی ۱۰۰۰ میکروگرم تزریق داخل عضله برای یک هفته، بعداً ۱۰۰۰ میکروگرم برای هر هفته بمدت یک ماه و سپس ماهانه ۱۰۰۰ میکروگرم باید تجویز کرد (۸، ۱۰). سرعت جواب به درمان بستگی به مدت ابتلا به بیماری دارد و به هر صورت باید جلوی پیشرفت بیماری را گرفت.

بی‌قراری، بی‌تفاوتی، خواب‌آلودگی، عدم ثبات روحی تاپسیکوز و افسردگی را نشان می‌دهد (۸). ممکن است اختلال حافظه و حتی زوال عقل نیز در بیمار دیده شود. گرفتاری اعصاب محیطی هم با اختلال حس‌های درد و حرارت و لمس سطحی و از بین رفتن رفلکس‌های وتری دیده می‌شود که می‌توان آنرا با اندازه‌گیری سرعت هدایت عصبی نشان داد (۶، ۱۱).

در تشخیص افتراقی اگرچه باید ضایعات نخاع گردنی در اثر آرتروز و فتق دیسک و نیز بیماری میلین زده و سیرنگومیلی و پارزی اسپاستیک فامیلی و فردی که در اثر ویروس ایجاد می‌شود را رد کرد، ولی در مصرف طولانی اکسید نیترو احتمالاً از راه متیونین سنتتاز باعث گرفتاری ستون‌های خلفی و جانبی نخاع و

Summary

Subacute Combined Degeneration: Report of Two Cases

H. Pourmahmoodian, MD¹

1. Assistant Professor of Neurology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

Subacute combined degeneration (SCD) due to vitamin B₁₂ deficiency is common in north of Europe but sometimes it is seen in Iran. It can develop before the symptoms of anemia is obvious, with myelin injury and then axon and even neuron destruction in spinal cord, brain, optic and peripheral nerves. In this study two cases are reported; in the first patient, this disease is manifested by vitamin B₁₂ deficiency which is due to a pernicious anemia. In the second patient vitamin B₁₂ deficiency is probably due to malnutrition, however anemia was not observed.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1995; 2(4): 205-209

Key Words: *Subacute combined degeneration, Vitamin B₁₂ Anemia*

References

1. Adams RD, Victor M: Principles of Neurology. 5th ed. New York, McGraw Hill Inc, 1993; pp864-867.
2. Arrabal MC, Villegas A, Mariscal E, Lentijo B, Luck W, Hoffbrand AV: Transcobalamin II deficiency: long-term follow-up of two cases. *Acta Haematol* 1988; 80(3): 162-166.
3. Bernard M, Babior H, Bunn F: Megaloblastic anemia. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (Eds): Harrison's principles of internal medicine. 13th ed. New York, McGraw Hill Inc, 1994; pp1726-1732.
4. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B: Higher total plasma homocysteine in vitamin B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37(2): 175-178.
5. Herbert V: Don't ignore low serum cobalamin (Vitamin B₁₂) levels. *Arch Intern Med* 1988; 148(8): 1705-1707.
6. Karnaze DS, Carmel R: Neurologic and evoked potential abnormalities in subtle cobalamin deficiency states, including deficiency without anemia and with normal absorption of free cobalamin. *Arch Neurol* 1990; 47(9): 1008-1012.

7. Leeg GR: Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. In: Lae GR, Billhell TC, Feerster J (Eds): Wintrobe's clinical hematology. 9th ed. Philadelphia; Lea & Febiger, 1993; pp750-763.
8. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG *et al*: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318(26): 1720-1728.
9. Mancall EL: Subacute combined degeneration of the spinal cord. In Rowland LP (Ed) Meritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1995; pp691-694.
10. Rowland LP: Subacute combined degeneration. In Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM (Eds): Principles of Neural Science. 3rd ed. Norwalk, Appleton & Lange, 1991.
11. Tomoda H, Shibasaki H, Hirata I, Oda K: Central vs peripheral nerve conduction before and after treatment of subacute combined degeneration. *Arch Neurol* 1988; 45(5): 526-529.
12. Victor M, Rothstein JD: Neurologic manifestations of vitamin B₁₂ deficiency. In: Asbury, McKhann, McDonald (eds), Disease of the nervous system, clinical neurobiology. 2nd ed, Philadelphia, WB. Saunders Co, 1992; pp1448-1449, 1511-1512.