

## انمی پرنیسیوز اطفال (گزارش يك مورد)

دکتر پرویز معظمی \*

مقدمه :

بهر حال باید ذکر شود که ارزش تئوری اتوایمونیتته در اتیولژی انمی پرنیسیوز بزرگسالان بمراتب بیش از اطفال است .

کلیه ۱۲ مورد انمی پرنیسیوز اطفال گزارش شده کمبود فاکتور داخلی در شیره معده داشته اند . مخاط معده این تعداد و اسید کاریدریک آنها نرمال بوده است . در مطالعاتی که Waters و Murphy (۳۰) در دو طفل برادر مبتلا به انمی پرنیسیوز و والدین آنها کرده اند باین نتیجه رسیده اند که پدر و مادرشان ژن معیوب که باعث ضعف ترشح فاکتور داخلی آنها بوده است بصورت هتروزیگوت داشته و باین دو بچه بطریق هموزیگوت منتقل کرده اند .

برای بروز مرض در بزرگسالان ژن هتروزیگوت بتنهائی کفایت نکرده بلکه آتروفی مخاط معده بایستی بآن اضافه گردد .

مطالعاتی که McIntyre و همکارانش (۱۵) در کلیه موارد گزارش شده انمی پرنیسیوز اطفال که تا سال ۱۹۷۲ بالغ بر ۲۵ مورد بوده است کرده اند ، باین نتیجه رسیده اند که در ۱۹ مورد آنها تاریخ شروع بیماری در سنین پائین طفولیت بوده است . در این تعداد اسید معده و مخاط نرمال بوده و اتوایمونیتته در اتیولژی آنها مؤثر نبوده در حالیکه در ۶ مورد دیگر که کمبود ویتامین ب ۱۲ در سنین بالاتر نوجوانان پیش آمده ، همراه با آتروفی مخاط معده و آکارتیدری بعد از تست هیستامین بوده است . از این ۶ مورد ۴ نفر آنها اندوکرینیوپاتی نیز داشته اند (هیپوپاراتیروئیدیسم ، هیپوتیروئیدیسم و بیماری ادیسون) در این تعداد آنتی بادی بر علیه سلولهای پاریتال در سرم آنها نمایش داده شده است .

بعقیده McIntyre این عده آنتی بادی هستند که مبتلا به فرم بالغین انمی پرنیسیوز بوده اند .

Fundenberg , Goldberg (۵) تا آنجا بر روی تئوری اتوایمونیتته در انمی پرنیسیوز بزرگسالان تکیه کرده اند که معتقدند هرگاه در این بیماران آنتی بادی بر علیه سلولهای پاریتال در سرم آنها یافت نشود ، باید در جستجوی تشخیص دیگری بود . عده دیگر در افراد سالم حتی تا ۱۰ درصد

از آنجائیکه انمی پرنیسیوز اطفال فوق العاده نادر است ، ضمن گزارش يك مورد آن با تظاهرات هماتولوژیکی و اختلالات عصبی که بعد از درمان عضلانی ویتامین ب ۱۲ سرعت بر طرف گردیده ، در آغاز مقاله يك بررسی اجمالی از انمی پرنیسیوز اطفال و مقایسه آن با نوع بزرگسالان نیز شده است .

ضمناً بنظریات جدید اتیولوژیک و نقش منابولیکی ویتامین ب ۱۲ و اسید فولیک در اریتروپوئز اشاره ای شده است .

۱ - شیوع : انمی پرنیسیوز در اطفال فوق العاده نادر است (۱-۱۶-۱۲-۲۶-۲۷) . بطوریکه تا سال ۱۹۶۳ فقط ۱۲ مورد انمی پرنیسیوز اطفال و بقول مجموعه دیگر تا سال ۱۹۷۲ در تمام دنیا ۱۹ مورد آن گزارش گردیده است (۱۵) .

۲ - اتیولژی : نقص جذب ویتامین ب ۱۲ که باعث کم شدن و یا فقدان شیره معده از فاکتور داخلی (Intrinsic Factor) است اساس اتیولژی انمی پرنیسیوز اطفال را تشکیل میدهد . این ماده اساس و پایه برای جذب فاکتور خارجی ویتامین ب ۱۲ (Extrinsic Factor) در ایلئوم میباشد . درمان دائم برای نگهداشتن بیماران در حالت بهبودی (Remission) اجتناب ناپذیر است . بدون ویتامین ب ۱۲ رده قرمز مغز استخوان نمیتواند بالغ شود و در نتیجه در مرحله مگالو بلاستیک باقی میماند . جذب بقیه مواد در روده غیر از ب ۱۲ نرمال است (۱۷) . این بیماری ممکن است در چند فرد يك فامیل پیش بیاید . اکرتیدری بعد از تست هیستامین که در بزرگسالان انجام میشود در کودکان ارزش تشخیصی زیادی ندارد . در کودکان برخلاف بزرگسالان آنتی بادی بر علیه فاکتور داخلی بوجود نمیآید زیرا این آنتی بادیها زمانی ایجاد میشوند که مخاط آتروفیه معده دیگر قادر نیست این آنتی ژن ها را جذب و یا به عبارت دیگر خنثی نماید زیرا مخاط معده در کودکان تقریباً هرگز اتروفی نیست ، لذا این آنتی بادیها در سرم آنها بوجود نمیآیند (۲) . در بزرگسالان در ۳۰ درصد موارد توانسته اند وجود آنتی بادیها را ثابت نمایند (۲۴-۱۲-۱۳) .

## مقایسه شماتیک انمی پرنیسیوز اطفال و بزرگسالان

ردیف	تیپ	اطفال و خردسالان	بزرگسالان	بزرگسالان و آندوکرینوپاتیها
۱	فاکتور داخلی	فتدان	فتدان	فتدان
۲	هیستولوژی معده	نرمال	آتروفی	آتروفی
۳	ترشح اسیدکلریدریک فاکتور داخلی و	نرمال	اکلریئدری	اکلریئدری
۴	آنتی بادی بر علیه سلولهای پارینتال	فاقد	موجود	موجود
۵	شیوع فامیلی	موجود	فاقد	فاقد
۶	آندوکرینوپاتیها	فاقد	فاقد	هیپوتیروئیدیسم ، بیماری آدیسون هیپوپاراتیروئیدیسم

با ویتامین ب ۱۲ عضلانی بصورت افزایش رتیکولوسیتها و بالا رفتن هموگلوبین و از بین رفتن مگالوبلاستها در مغز استخوان از طرفی و احتیاج مبرم بدرمان دائمی از طرف دیگر و بالاخره اندازه گیری ویتامین ب ۱۲ سرم و انجام تست شلینگ برای تشخیص بیماری بکار میرود .

## ۵ - علل مگالوبلاستوزیس :

- ۱ - فتدان ب ۱۲
- ۲ - فتدان اسیدفولیک
- ۳ - بیماری متابولیکی ارثی اسیداوروتیک
- ۴ - انمی جواب دهنده به پیریدوکسین ( انمی زید روبلاستیک )
- ۵ - نوعی انمی آپلاستیک
- ۶ - بیماری (Erythremic Myelosis) Diguglielmo
- ۷ - انمی مگالوبلاستیک در سیر بیماریهای مزمن همولیتیکی

۸ - انمی مگالوبلاستیک در بیماریهای بدخیم لنفوریتیکولر

- ۹ - انمی مگالوبلاستیک در حاملگی
  - ۱۰ - انمی مگالوبلاستیک بعلت داروهای ضد صرع
  - ۱۱ - انمی مگالوبلاستیک در سندرم سوء جذب
- توضیح : در اینجا باید ذکر گردد که ۹۵ درصد انمیهای مگالوبلاستیک بعلت کمبود ویتامین ب ۱۲ و یا اسید فولیک میباشد .

۶ - سیر متابولیکی ویتامین ب ۱۲ در بدن و نقش آن در اریتروپوئز

ویتامین ب ۱۲ بعنوان کواثریم در سنتز نوکلئوپروتئین مؤثر بوده در حالیکه اسیدفولیک بعنوان کاتالیزاتور این سنتز نقش خود را عملی میسازد . بعبارت دیگر ویتامین ب ۱۲ برای تکامل رده قرمز خون حائز نهایت اهمیت میباشد . ویتامین ب ۱۲ در غذاهای حیوانی بخصوص در جگر و ماهیچه و کلیه بمقدار زیاد یافت میشود .

توانسته اند این آنتی بادیها را ثابت کنند بدون اینکه کوچکترین ابتلائی داشته باشند . در هر حال در بزرگسالان درمان استروئید باعث رژنراسیون مخاط معده و پیدا شدن فاکتور داخلی میشود و با قطع آن بوضع اول بر میگردد و این مطلب اتوایمونیتته را در ایتولژی انمی پرنیسیوز بزرگسالان نیز ثابت میکند در حالیکه در اطفال این نوع درمان بدون تأثیر است .

## ۳ - آثار کلینیکی انمی پرنیسیوز اطفال :

آثار این بیماری اغلب در ۲ سال اول زندگی بروز میکند . شروع بیماری ناگهانی بصورت رنگ پریدگی ، بی حالی ، خستگی ، بی اشتها و اسهال میباشد . زبان بیمار قرمز و پاپیلهای آن کم کم آتروفیه شده ، آثار دژنراتیو نخاع ندرتاً پیش میآید (۲۶) . شایعترین علائم نورولژیک عبارتند از آناکسی ، پاراستری دردست و پاها و مثبت شدن علامت بابینسکی و از بین رفتن رفلکس های وتری است . مشخصترین آثار کمبود ب ۱۲ که راهنمای تشخیص نهائی است در سیستم خون سازی تظاهر میکند .

## ۴ - یافته های آزمایشگاهی :

همراهی انمی پیشرونده پیدا شدن ماکروسیتها و سلولهای قرمز هسته دار از مشخصات خون محیطی این بیماران میباشد . هموگلوبین معمولاً زیر ۶ گرم بوده ، تعداد اریتروسیتها بین یک و ۲/۵ میلیون در میلی متر مکعب خون نوسان می کند . حجم متوسط سلولهای قرمز زیاد شده

(Mean Corpuscular Volume) بین ۱۱۰ و ۱۴۰ میکرون میکرون مکعب نوسان میکند . پولی مورفونوکائرها اغلب بزرگ و هیپرسگمانته میشوند . پلاکتها کاهش پیدا میکنند . مغز استخوان فعالیت شدید ردیف قرمز را تا ۵۰ درصد نشان میدهد که بیشتر آنها را مگالوبلاستها تشکیل میدهند . اشکال میتوز مگالوبلاستها نیز بچشم میخورند . پولی مورفونوکائرها بزرگ و هیپرسگمانته و همچنین متامیلوسیتهای بزرگ از مشخصات دیگر مغز استخوان این بیماری هستند .

تشخیص : با مغز استخوان بوده - جواب بدرمان

ساعت دوم به بعد ۹۰٪ ویتامین ب ۱۲ با اینصورت در سرم قابل اندازه گیری است. این محققین ترکیب آخر را ترکیب Endogenous ب ۱۲ نامگذاری کرده اند. ضمناً از دیداد TCI در بیماریهای میلوپرولیفراتیو (Myeloproliferative) بخصوص در لوسمی مزمن یافت میشود (۷).

#### ۷ - علل کمبود ب ۱۲

- ۱ - گاستریت های مزمن اτροφیک - گاستراکتومی
- ۲ - اختلالات روده باریک :
- الف : سوء جذب مختص ب ۱۲
- ب : سندرم ژنرالیزه سوء جذب
- ۳ - فقدان ریسپتورهای روده باریک برای جذب

ب ۱۲

- ۴ - مصرف ب ۱۲ توسط دیفنیلوتیرون لایتموم - سندرم بلایندلوف
- ۵ - کم رسیدن این ویتامین بدن که فوق العاده نادر است. ( تغذیه ناصحیح - فقر غذایی - سوء تغذیه )

۸ - ارتباط مستقیم ویتامین ب ۱۲ و اسید فولیک در سنتز نوکلئوپروتئین :

اسید فولیک بعنوان کاتالیزاتور در مراحل مختلف سنتز اسید نوکلئیک بکار میرود (۲۰). طبق مطالعات ثابت کننده اینکه انجام شده است بایستی یک توازن بین ب ۱۲ و اسید فولیک در اریثروپوئز وجود داشته باشد، بطوریکه کمبود یکی از آنها احتیاج بیشتر دیگری را باعث میشود (۳۲). در حالیکه کمبود هر یک باعث پیدایش تغییرات مگالوبلاستیک در استخوان و ناراحتی های زبان (گلوست) میشود. پیداشدن اختلالات سیستم عصبی منحصرأ مربوط به فقدان ب ۱۲ میباشد.

۹ - تأثیر ویتامین ب ۱۲ در ساختمان گروه هها (۹):

مطالعات اخیر در مغز استخوان بیماران مبتلا به انمی پرنیسیوز نشان داده که کمبود این ویتامین باعث شکسته شدن کروموزمها و انقباض ناقص آنها شده و باعث یخس شدن سانترومرها میشود. این موضوع با پدیده جدید که اسید فولیک و ویتامین ب ۱۲ در متابولیسم DNA موثر هستند ارتباط پیدا میکند.

۱۰ - علل کمبود اسید فولیک :

۱ - تغذیه

- ۲ - کمبود جذب } الف - منحصر به اسید فولیک
- ب - در سندرم سوء جذب ژنرالیزه
- ۳ - احتیاج بیشتر از حد ( رشد سریع غیر- فیزیولوژیک - انمی همولیتیک - مالیگنومها، بیماریهای مزمن کبدی، عفونت های مزمن )
- ۴ - وجود آنتاگونیست های اسید فولیک ( متوترکسات، داروهای ضدسرع - پیریمتامین )

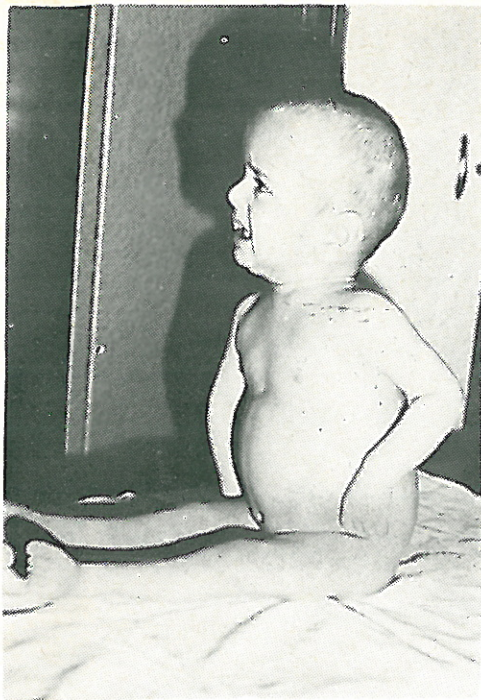
ویتامین ب ۱۲ که حاوی کوبالت میباشد بنام شیمیائی Cyanocobalamin معروف است. در اریثروپوئز این ویتامین بعنوان فاکتور خارجی نامیده میشود. برای جذب آن در دوره باریک احتیاج مبرم بوجود فاکتور داخلی Castle مترشح از سلولهای پارینتال معده میباشد. بر طبق نظریات Castle, Cooper ویتامین ب ۱۲ در دستگاه گوارش بعد از جدا شدن از مواد غذایی بفاکتور داخلی متصل شده و به ایلموم منتقل میشود. در دیواره روده باریک و یا داخل مخاط روده باریک ویتامین ب ۱۲ از فاکتور داخلی توسط فاکتور آزادکننده (Releasing Factor) جدا شده و بالاخره باین ترتیب وارد جریان خون میشود. بنظر میرسد مکانیسم عمل ویتامین در روده باریک بسته بوجود یون کنسیم نیز باشد. قسمت اعظم این ویتامین در ایلموم جذب میشود ولی برای جذب فیزیولوژیک آن احتیاج بوجود توام فاکتور داخلی و کنسیم است. مهمترین عمل فاکتور داخلی بر طبق عقیده Witt (۳۴) اتصال آن به ویتامین ب ۱۲ است. بعد از جذب، به کید منتقل شده تا برای مصرف در استخوان و سایر نقاط خونسازی ذخیره شده و در مواقع لزوم بکار رود. امروزه عقیده بر این است که فاکتور بالغ کننده اریثروسیتها (Erythrocyte Maturing Factor) همان فاکتور خارجی بعد از جذب است. قسمت اعظم ویتامین ب ۱۲ در سرم متصل بفرآکسیون آلفاگلوبولین (Alpha Globulin) است (۲۳). در حالیکه قسمت جزئی از این ویتامین بفرم نا ثابت به بتاگلوبولین (Beta Globulin) متصل است (۸). ۸۵ درصد این ویتامین در سرم بصورت ترکیب با پروتئینی، با اسم اریثروگلوبولین (Erythroglobulin) است که در فرآکسیون الکتروفورز در باند آلفاگلوبولین حرکت میکند (۳۱). مطالعاتی که Herbert (۱۱) انجام داده باین نتیجه رسیده که ترکیب ویتامین ب ۱۲ با گلوبولین فقط رل ترانسپورت را انجام داده در حالیکه فرم ترکیبی آلفاگلوبولین عمل ذخیره آنرا در کبد باعث میشود. همچنین این تحقیقات نشان دهنده تمایل فوق العاده زیادتری است که ویتامین ب ۱۲ به آلفا پروتئین داشته تا به بتا پروتئین.

Hall و همکارانش ویتامین ب ۱۲ متصل

به آلفاگلوبولین را Transcobalamin I=TCI

و ویتامین ب ترکیب با بتاگلوبولین را

Transcobalamin II=TCII نام گذاری کرده اند (۷) و معتقدند که TCII مربوط به ویتامین ب ۱۲ Exogenous میباشد. بعد از جذب و یا تزریق این ویتامین ۸۵ درصد ویتامین ب ۱۲ ابتدا بصورت ترکیب سست و نا ثابت با TCII بوده بطوریکه بعد از ۲۴ ساعت فقط ۵٪ آن در سرم باقی میماند. در حالیکه TCI که ترکیب ویتامین ب ۱۲ با آلفاگلوبولین میباشد ترکیبی است محکم و ثابت که از ۲۴



شکل (۱)

فامیلی دور دارند . بطوریکه اظهار میشود سابقه بیماری از چند ماه قبل بوده است .

تغذیه کودک نسبتاً صحیح انجام گرفته است . در معاینات اولیه بیمار پسر بچه ایست دو و نیم ساله بوزن ۸ کیلوگرم و قد ۶۷ سانتیمتر ، دارای جثه ای نحیف که هنوز قادر برادرفتن و صحبت کردن نیست . بیمار در حالت ایستاده بعد از گذشت مدت کوتاهی تمایل خود را از دست داده و زمین میافتد .

رشد جسمانی و عقلائی کودک عقب افتاده ، آثار سوء تغذیه بچشم میخورد . پوست و مخاط کاملاً رنگ پریده ، زبان قرمز رنگ و پاپیلهای آن صاف شده اند . جمجمه فرم کاپوت کوا در اوتوم را داشته ، فوتانل قد امی ۱۷۵×۲۵ سانتیمتر باز است .

فرورفتگی هاریسون در قفسه صدری جلب نظر میکند . اپی فیزهای استخوانهای دراز برآمده لمس میشوند . شکم متسع و بافت چربی زیر پوستی در تمام بدن ضعیف تشکیل شده است .

رادیوگرافی مچ دست و بیوشیمی خون موید یک ریکتس فعال میباشد ( فسفر خون ۳ میلی گرم درصد والکالن فسفاتاز خون : ۱۲۵ واحد بین المللی است ) که بدرمان متداول ویتامین د حساس بود . آزمایشات خونی بقرار ذیل بود :

لام خون محیطی نشان دهنده انمی هیپوکرم ، اینزوسیتوز با تسلط ماکروسیتها و پولی مورفونوکلئرهائی که اغلب هیپرسگمانته بودند . ( شکل ۲ )

### ۱۱ - نقش متابولیسی اسید فولیک : اسید فولیک

در بر گهای سبز - اسفناج - کلم - میوه های تازه و منابع حیوانی مثل جگر و کلیه وجود دارد . فرم سنتز شده آن نام معروف است .

#### Pteroylglutamic Acid

اسید فولیک برای تاثیر متابولیسی خود باید تبدیل به Folinic Acid و یا Tetrahydrofolic Acid بشود ( ۶ ) . Forminoglutamic Acid که حاصله از متابولیسم نارس هیستیدین در بدن میباشد برای تخریب و تجزیه های بعدی احتیاج به فرم اکتیو اسید فولیک دارد .

مواردیکه کمبود اسید تتراهیدروفولیک پیش میآید ، مقادیر زیادی از متابولیت های نارس هیستیدین در مرحله Forminoglutamic Acid در بدن تجمع پیدا کرده و از ادرار بمتداری زیاد دفع میشود . تعیین مقادیر زیاد این متابولیت در ادرار مشخص کننده کمبود اسید فولیک است ( ۲۹-۱۴ ) . در ضمن باید ذکر شود که برای تبدیل اسید فولیک بفرم اکتیو آن در بدن نیز احتیاج بوجود ویتامین ث میباشد . از زمانیکه به تغذیه شیر خواران ویتامین ث اضافه شده است از پیدایش موارد زیادتری انمی مگالوبلاستیک شیر خواران جلوگیری شده است .

برای تشخیص افتراقی کمبود ب ۱۲ و اسید فولیک در انمی مگالوبلاستیک علاوه بر اندازه گیری میکروبیولژی آنها در سرم انجام تست شینگ و اندازه گیری Forminoglutamic Acid در ادرار بکار میرود .

### ۱۲ - پیش آگهی :

عوارض خونی انمی پرنسیوز اطفال با درمان همیشه بهبود مییابد در حالیکه عوارض عصبی فقط در مواردیکه زیاد پیشرفته نباشد قابل جبران است . در نتیجه تشخیص در ۳ سال اول زندگی پرونوستیک عصبی خوبی دارد .

### ۱۳ - درمان :

درمان این بیماری در بچه ها روزانه بین ۳۰ تا ۵۰ میکروگرم ویتامین ب ۱۲ و یا مدت ۷ روز با دوز بالا و بعد ماهیانه ۱۰۰ میکروگرم عضلانی است . با این درمان رتیکولوسیتها بعد از چهار روز افزایش پیدا کرده تا روز ششم بحد اکثر خود میرسند و بعد کم کم بحد نرمال بر میگرددند . مغز استخوان بعد از شش ساعت تا ۷۲ ساعت نورموبلاستیک میشود . درمان باید تا آخر عمر ادامه یابد .

### گزارش یک مورد انمی پرنسیوز اطفال

کودک ع - ا : بعثت رنگ پریدگی ، بی حالی ، آمادگی به عفونتهای مجاری تنفسی و جهاز هاضمه و نتحان رشد جسمانی و عقلائی در بخش اطفال بیمارستان جرجانی بستری میگردد .

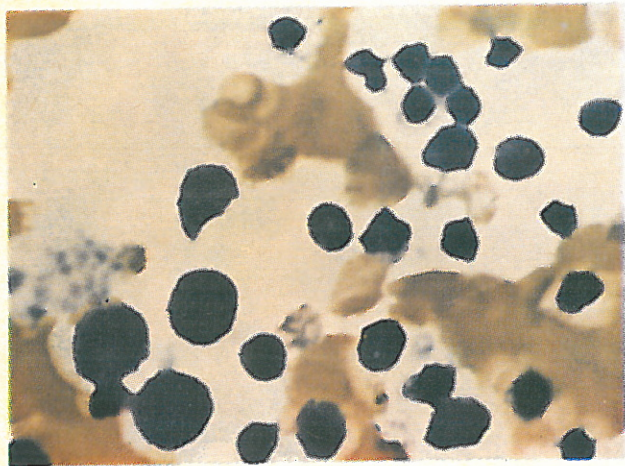
بیمار بچه سوم خانواده بوده ، سدفزند این فامیل بعثت نامعلوم فوت شده اند . پدر و مادر با یکدیگر قرابت

بطوریکه سلولهای بالغ اریتروپوئید نادر و پولی-مورفونوکلترها دارای سگمانهای زیادتیر از معمول (Macrocytes) بودند. متأسفانه برای تکمیل تشخیص اندازه گیری اسید Forminoglutamic و انجام تست-شینینگ بعامل عدم امکانات فنی موجود میسر نبود. در مدفوع انگل و خون بافت نشد. رادیوگرافی جهازهاضمه نکته مثبتی را نشان نداد. تست D-Xylose انجام شده با ۵ گرم این ماده و اندازه گیری آن در انداز ۵ ساعته با رقم ۰.۴۱ گرم برابر ۸۲ درصد پاتولژیک بود.

بیمار با تشخیص مگالوبلاستوزیس از نوع پرنیسیوز اطفال در چهارچوب تظاهرات بسیار نادر سندرم سوء جذب تحت درمان مقادیر زیاد ویتامین ب ۱۲ ( روزانه بمدت ۱۰ روز ۲۰۰ میکروگرم عضلانی ) قرار گرفت. جواب باین درمان بدون ترانسفوزیون خون بعد از گذشت ۷ روز سرعت ظاهر گردید. بطوریکه ابتدا رتیکولوسیتها در عرض سه روز بعد ۴ درصد بالا رفته و بعد کم کم نرمالیزه شدند، هموگلوبین از ۴.۶ به ۱۱ گرم درصد و هماتوکریت از ۱۶ به ۳۷ درصد رسید.

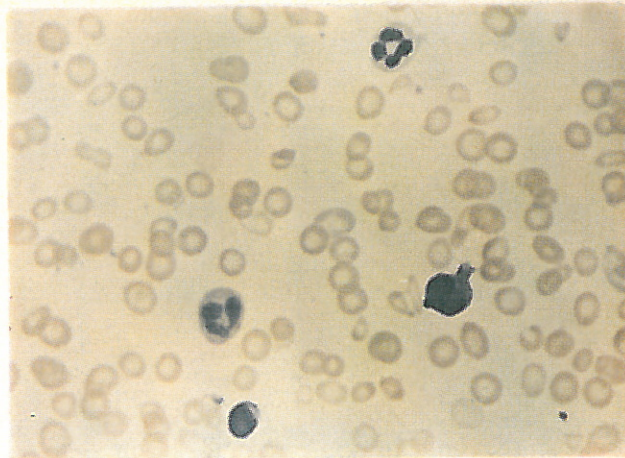
در خون محیطی ماکروسیتها کمتر شده ولی نوتروفیایهای هیپرسگمانته هنوز وجود داشتند، چه این تغییرات پولی مورفونوکلترها بعد از گذشت ششماه طبیعی میشوند.

پونکسیون مغز استخوان انجام شده در همین تاریخ



(شکل ۴) - مغز استخوان چند روز بعد از درمان با ویتامین ب ۱۲ نمودار واضح تغییرات درجهت بلوغ رده قرمز از مرحله مگالوبلاستیک بطرف نورمو بلاستیکها.

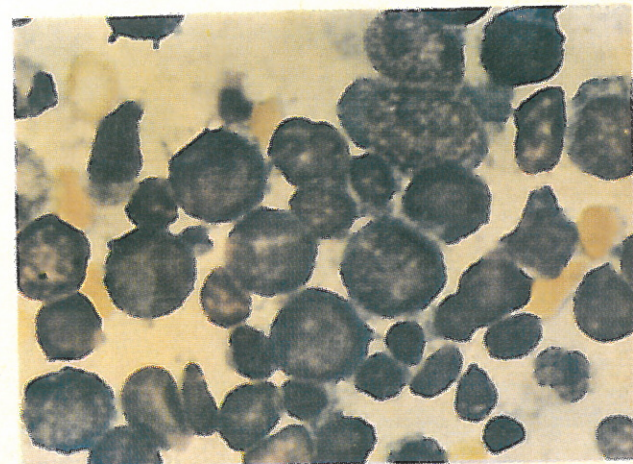
(شکل ۵) بالغ شدن اریتروپوئید را از مرحله جنینی مگالوبلاستیک بطرف نورمو بلاستیکها بطور وضوح نشان میدهد. علائم نورولژیک کودک یعنی اتاکسی بصورت عدم توانائی حفظ کنترل بدن در حالت ایستاده یکماه بعد از درمان برطرف شد و در این تاریخ کودک براحتی قادر بایستادن و حتی تاحدی قدم برداشتن بود.



شکل ۲- خون محیطی کودک ع- الف: نشان دهنده انمی- هیپوکرم، ماکروسیتز با هیپرسگمانتاسیون یکی از پولی-نوکلترها.

تعداد اریتروسیتها : ۱.۴ میلیون ، هموگلوبین : ۴.۶ گرم درصد ، هماتوکریت : ۱۶ درصد ، رتیکولوسیت : ۱ درصد ، حجم متوسط گلبولهای قرمز : ۱۱۳ میکرون میکرون مکعب ( M.C.V. بین ۸۰ تا ۹۳ نرمال ) غظت متوسط هموگلوبین : ۲۸ درصد ( M.H.C. نرمال ۳۲ تا ۳۶ ) هموگلوبین متوسط گلوبولی : میکرودیگر و گرم ( M.C.H.C. نرمال بین ۲۷ تا ۳۲ ) تعداد پلاکتها : ۱۵۰۰۰۰ ، لکوسیت : ۱۴۵۰۰ که از آنها نوتروفیل : ۳۳ درصد ، ائوزینوفیل : ۱ درصد ، بازوفیل : ۱ درصد ، لمفوسیت : ۶۳ درصد و منوسیت : ۲ درصد ، آهن سربک : ۱۶۴ میکروگرم درصد و قدرت بستگی آهن به پروتئین در سرم : ۳۵۲ میکروگرم درصد.

پونکسیون مغز استخوان نشان میداد که ردیف قرمز بشدت فعال بوده ولی در مرحله مگالوبلاستیک متوقف شده است (شکل ۳)



شکل (۳) - مغز استخوان کودک ع- الف قبل از درمان : فعالیت شدید رده قرمز که در مرحله مگالوبلاستیک متوقف شده است - اشکال میتوز آنها نیز بچشم میخورد.

کمبود ب ۱۲ در اطفال معمولاً با اختلال فاکتور داخلی این ویتامین که آنرا در دستگاه گوارشی باید جستجو کرد ارتباط پیدا میکند .

در اینجا باید ذکر گردد که بعقیده Smith (۲۸) در مواردیکه تست شیلینگ میسر نباشد جواب رتیکولوسیتها و هموگلوبین بدرمان ویتامین ب ۱۲ از طرفی و تغییرات مگالوبلاستیک مغز استخوان بعد از این درمان و بالاخره احتیاج مداوم بدرمان عضلانی ب ۱۲ اساس تشخیص انمی پرنیسیوز اطفال را میسر میسازد . بطوریکه در جای دیگر ذکر گردید این بیماری بسیار نادر است .

در مورد کودک معرفی شده باید ذکر شود که سن آغاز بیماری توام با عدم قدرت حفظ تعادل کودک بتنهائی مربوط به ریختن نبوده ( بیماران راشیتسمی در این سن کاملاً قادر به ایستادن و حتی راه رفتن هستند ) (۴) بلکه اضافه شدن آتاکسی بعنوان علامت نورولژیک کمبود ب ۱۲ کمک کننده بعدم قدرت کودک برای حفظ تعادل عامل مهم بشمار میرود ، چنانچه کودک یکماه بعد از درمان قادر بایستادن و قدم برداشتن بوده است . مضافاً که بهبود آثار هماتولژیک و جواب قاطع بدرمان عضلانی ب ۱۲ بهترین موید وجود یک انمی پرنیسیوز اطفال است .

**بحث :** آثار سوء تغذیه کودک بعلاوه ریختن حساس به ویتامین د را با در نظر گرفتن پاتولژیک بودن تست دگریلوز بایستی در چهارچوب سندرم ژنرالیزه سوء جذب جستجو کرد ولی کمخونی مگالوبلاستیک کودک که از تظاهرات فوق العاده کم یاب سندرم بدی جذب است بسیار بمورد است که بیشتر تجزیه و تحلیل گردد .

از آنجائیکه آثار انمی مگالوبلاستیک در این کودک یکی دوماه و یا حداکثر چند ماهی قبل از مراجعه به پزشک شروع شده بود ، لذا بعبد بنظر میرسد که عامل آن کمبود اسید فولیک باشد زیرا در اینصورت این نوع کمخونیها معمولاً قبل از سن ۷ ماهگی که دیگر ذخائر اسید فولیک دوران حاملگی پایان مییابد ، بروز میکنند (۱۸) . یعنی قدر مسلم حتی از نظر زمانی قبل از بروز سنی انمی فقر آهن شیرخواران .

ذخیره ویتامین ب ۱۲ بدن در کبد بعد از ۲ تا ۶ سال تهی میگردد . در حالیکه ذخیره اسید فولیک در بدن بعد از یکماه تمام میشود . این امر سن بروز آثار کمبود ب ۱۲ را از فقدان اسید فولیک متمایز میسازد (۱۰) . در مورد ب ۱۲ باید اضافه شود ، از آنجائیکه این ویتامین در بسیاری غذاها موجود است لذا کمبود حاصله از فاکتور خارجی بسیار نادر است (۱۹) .

## REFERENCES

1. Benjamin, B. : Infantile form of pernicious (addisonian) anemia, Amer. J. Dis. Child.
2. Castle, W.B. : Current concepts of pernicious anemia, Amer. J. Med. 48: 541, 1970.
3. Cooper, B.A. and Castle, W.B. : Sequential mechanisms in enhanced absorption of vitamin B12 by intrinsic factor by rat, J. Clin. Invest. 39:199, 1960.

4. Fanconi, G. und Wallgren, H. : Lehrbuch der paediatric.
5. Goldberg, L.S. and Fudenberg, H.H. : The autoimmune aspects of pernicious anemia, Amer. J. Me. 48:489, 1969.
6. Greenberg, G.R. and Jaenicke, L. : On the activation of the one-carbon unit for the biosynthesis of purine nucleotides, in Ciba Foundation Symposium : The chemistry and biology of purines, Boston, 1957, Little, Brown & Co., p. 204.
7. Hall, C.A. : Transport of vitamin B12 in man, Brit. J. Haemat, 16:429, 1969.
8. Harris, J.W. : The red cell production, metabolism, destruction, normal and abnormal, published for the Commonwealth Fund, Cambridge, Mass., 1963, Harvard University Press.
9. Heath, C.W., Jr. : Cytogenetic observations in vitamin B12 and folate deficiency, Blood, 27:800, 1966.
10. Herbert, V. : Current concepts in therapy : Megaloblastic anemia, New Eng. J. Med. 268:201, 368, 1963.
11. Herbert, V. : Diagnostic and prognostic values of measurement of serum vitamin B12 binding proteins, Blood, 32:305, 1968.
12. Jeffries, G.H., Hoskins, D.W. and Sleisinger, M.H. : Antibody to intrinsic factor in serum from patients with pernicious anemia, J. Clin. Invest. 41:1106, 1962.
13. Kondi, A., MacDougall, L., Foy, H., Mehta, S. and Mbaya, V. : Anaemias of Marasmus and Kwashiorkor in Kenya, Arch. Dis. Child. 38:267, 1963.
14. Luhby, A.L. : Megaloblastic anemia in infancy; clinical considerations and analysis, J. Pediat. 54:617, 1959.
15. McIntyre, D.R., Sullivan, L.W., Jeffries, G.H. and Silver, R.H. : Pernicious anemia in childhood, New Eng. J. Med. 272:981, 1965.
16. Miller, D.R., Bloom, G.E., Streiff, R.R., Lcbuglio, A.F. and Diamond. L.K. : Juvenile "congenital" pernicious anemia, New Eng. J. Med. 275:975, 1966.
17. Millin, D.L., Baker, S.J. and Doniach, D. : Addisonian pernicious anaemia without gastric atrophy in a young man, Brit. J. Haemat. 1:278, 1965.
18. Nelson-Vaughan-Mckay: Textbook of pediatrics 1972, Folic acid deficiency.
19. Nelson-Vaughan-Mckay : Textbook of pediatrics 1972. Juvenile Pernicious Anemia.
20. Nieweg, H.O., Faver, J.G., Devriesi, J.A. and Stenfert Kroese, W.F. Relationship of vitamin B12 and Folic acid in megaloblastic anemias, J. Lab. Clin. Med. 44:118, 1954.
21. Paediatriche Praxis: Band 7.
22. Peterson, J.C. and Dunn, S.C. : Pernicious anemia in childhood, Amer. J. Dis. Child, 71:252, 1946.
23. Pitney, W.R., Beard, M.F. and van Loon, E.J. : Observations on the bound form of vitamin B12 in human serum. J. Biol. Chem. 207:143, 1954.
24. Quinto, M.G., Leikin, S.L. and Hung, W. : Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial Addison's disease, and monilia J. Pediat. 64:241, 1964.
25. Reisner, E.H., Jr. : The nature and significance of megaloblastic blood formation, Blood, 13:313, 1958.
26. Reisner, E.H. Wolff, J.A., Wckay, R.J., Jr. and Doule, E.F. : Juvenile pernicious anemia, Pediatrics, 8:88, 1951.
27. Rosensweig, L. and Bruton, O.C. : Pernicious anemia in an 8-year-old girl, Pediatrics, 6:269, 1950.
28. Smith: Blood disease of infants and childhood, 1972.
29. Spray, G.H. and Witts, L.J. : Excretion of formiminoglutamic acid as an index of folic acid deficiency, Lancet, 2:702, 1959.
30. Waters, H.H. and Murphy, M.E.B. : Familial juvenile pernicious anaemia; a study of hereditary basis of pernicious anaemia, Brit. J. Haemat, 9:1, 1963.
31. Weinstein, J.B., Weissman, S.M. and Watkin, D.M. : The plasma vitamin B12 binding substance, J. Clin. Invest. 38:1904, 1959.
32. Welch, A.D. and Hlinle, R.W. : Hematologic agents in macrocytic anemias, Pharmacol. Rev. 3:345, 1961.
33. Wiskott und Keller: Lehrbuch der Kinderheilkunde: Megaloblastische Anaemie.
34. Witts, L.J. : Some aspects of the pathology of anemia, II investigation of Castle's hypothesis, Brit., Med. J. 2:404, 1961.