

原文題目(出處)：	Oral Manifestations of Vitamin B ₁₂ deficiency : A Case Report. JCDA 2009;75:533-7
原文作者姓名：	Helder Antonio Rebelo Pontes, Nicolau Conte Neto, Karen Bechara Ferreira, Felipe Paiva Fonseca, Gizelle Monteiro Vallinoto, Flavia Sirotheau Correa Pontes, Decio dos Santos Pinto Jr
通訊作者學校：	Dental school of the Federal University of Pará, Brazil
報告者姓名(組別)：	Intern A 組 郭宗憲
報告日期：	99/08/10

內文：

- ◆ Megaloblastic anemia 巨型紅血球型貧血，為 macrocytic anemia 的一 subtype，是由於 DNA 在合成時受損而導致紅血球生成時出現異常，其餘也包括了 leukocytes、platelets 及表皮細胞形成上的一些異常，尤其是在 epithelial cells 及 gastrointestinal tract
- ◆ 導致 Megaloblastic anemia 的最常見原因為 Cobalamin (Vitamin B₁₂)及 Folate(Vitamin B₉)的缺乏
- ◆ Megaloblastic anemia 的常見臨床症狀
 - Weakness & fatigue
 - 短促的呼吸
 - Neurologic 的異常
- ◆ Megaloblastic anemia 的常見口腔症狀
 - Glossitis
 - Angular cheilitis
 - Recurrent oral ulcer
 - Candidiasis
 - Diffuse erythematous mucositis
 - Oral mucosa 較蒼白

A Case report

- ◆ 病患基本資料
 - 41 歲女性
 - Referred to the surgery and buccal pathology service at Joao de Barros Barreto University Hospital
 - 主訴－在吃一些特定類別的食物如香蕉及番茄等等的時候有困難，會有 burning sensation，此外在兩頰的內側 mucosa 及 tongue 上都有一些 red stain 的產生，目前的症狀已持續超過一年的時間
 - 病患是個標準的 vegetarian 已經嚴格執行吃素有 2 年半，日常攝取的食物中完全沒有奶類、起司、肉類及蛋

- 並沒有在服用任何其他藥物，medical 及 dental history 並沒有任何與此症狀相關的病史，也沒有過敏的紀錄



Figure 1a: Papillary atrophy and erythema involving the lateral border of the tongue before treatment.



Figure 1b: Erythema involving the mucosa of the cheek and the anterior portion of the tongue.



Figure 1c: Well-circumscribed erythematous macules seen on the lateral border of the tongue.



Figure 1d: Erythema involving the mucosa of the right cheek.

- ◆ 經臨床檢查，發現異常的臨床症狀有—
 - Lip dryness & paleness
 - Disturbance of taste (無法感知不同類型的蔬果類食物的味道)
 - 在一般日常的活動後感到 fatigue
 - Trigeminal nerve 的 mandibular division 支配的構造有 paresthesia 感覺異常的情形
 - 記憶能力衰退及遲緩(對於近期發生的事物及日期約會有記憶上的減弱)
- ◆ 異常的口腔內症狀有—
 - Pale oral mucosa
 - Glossitis with papillary atrophy
 - 在舌頭的舌背及 lateral border 有許多會感到疼痛的 erythema，mucosa 表層有 atrophy 的情形，但沒有明顯的 ulceration

- ◆ 血液檢查顯示—
 - Neutrophil 的 nuclei 有 hypersegmented 的情形而且多於五葉
 - 未檢測到 anti-intrinsic 的因子 所以不需要另作 Schilling test

Test	Normal range (female)	Patient's values
RBC count (cells/ μ L)	3.90–5.03	1.63
Hemoglobin (g/dL)	12.0–15.5	7.2
MCV (fL)	80–100	144
Hematocrit (%)	36–45	23.4
RDW (%)	13 \pm 1.5	25
Serum folate (ng/mL)	3–16	7.73
Serum cobalamin (pmol/L)	118–716	71.8

MCV = mean corpuscular volume; RBC = red blood cell; RDW = red cell distribution width.

- ◇ The **Schilling test** is a medical investigation used for patients with **vitamin B₁₂ deficiency**. The purpose of the test is to determine if the patient has **pernicious anemia**
- ◇ **pernicious anemia(惡性貧血)** is caused by loss of gastric parietal cells, and subsequent inability to absorb vitamin B₁₂; Usually seated in an atrophic gastritis, the autoimmune destruction of gastric parietal cells leads to a lack of intrinsic factor. Since the absorption from the gut of normal dietary amounts of vitamin B₁₂ is dependent on intrinsic factor, the loss of intrinsic factor leads to vitamin B₁₂ deficiency

- ◆ **Diagnosis**—Megaloblastic anemia 的診斷最主要來自於
 - high level 的 Mean corpuscle volum(MCV)及 red cell distribution width(RDW)
 - Neutrophil 的 hypersegmentation
 - Cobalamin deficiency
 - 以及由於病患是被轉診到血液疾病中心也是一個依據
- ◆ **Treatment 治療**—
 - 每週肌肉注射 1000mg 的 hydroxocobalamin 及每日 1mg 的 folid acid 持續一個月
 - 請病患改變飲食習慣每日攝食牛肝
 - 定時回診檢視口內的 lesion，結果第一週回診時就有明顯改顯，第 14 天所有的 symptom 就都消失了



Figure 2a: Dramatic resolution of erythema and all pathologic symptoms after 1 week of treatment with parenteral doses of cobalamin and folic acid..

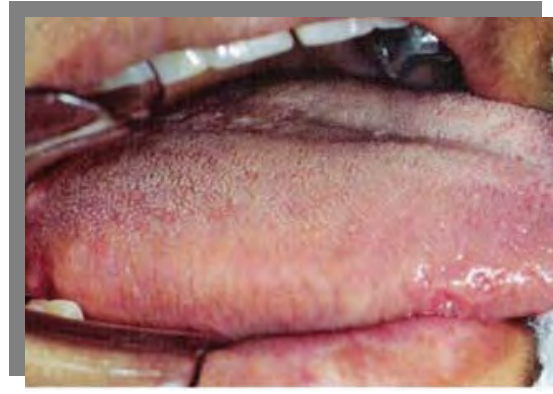


Figure 2b: Absence of papillary atrophy and erythema previously seen on the lateral border of the tongue.



Figure 2c: Tissue regeneration on the mucosa of the cheek appeared complete after 2 weeks of treatment.

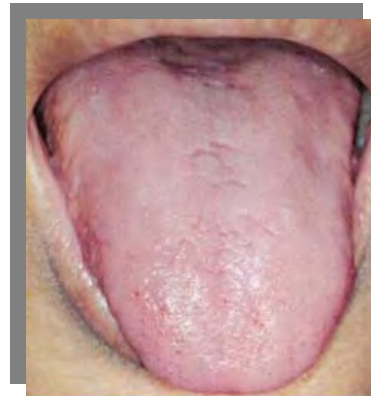


Figure 2d: Complete tissue regeneration on the tongue after treatment.

Discussion

- ◆ Vitamin B₁₂(Cobalamin)僅見於細菌產生、動物來源的食物及蛋類，在蔬果類食物並沒有存在
- ◆ 成人每日建議攝取的 Cobalamin 量為 1~2μg，大部份存在於食物中的 Cobalamin 是以與蛋白質結合的方式存在
- ◆ Cobalamin 只有在進入胃中消化之後才會釋放出來；在釋放出來之後很快就會與存在 saliva 及 gastric juice 中的 R-binder complex attach
- ◆ 之後這個複合物在進入到 jejunum 空腸的鹼性環境就會再釋放出 Cobalamin 並在 duodenum 的地方與 gastric parietal cells 分泌出的 **intrinsic factor** 鍵結，在 distal ileum 處被吸收；這個吸收的途徑是 calcium dependent 的，鈣的來源來自於胰臟的分泌
- ◆ Intrinsic factor 如果缺乏的話就會使得 Cobalamin 的吸收造成問題，若是內在因子缺乏在吸收的時候就只能靠被動的 passive diffusion 較沒有效率
- ◆ 大部份的 cobalamin 儲存在 liver 內(大約為 4~5mg 的量)，若是低於 0.1mg

就可能會出現 megaloblastic anemia

- ◆ 對於 Cobalamin 或是 folate deficiency 造成的 macrocytosis 原因是來自於 ineffective 或 dysplastic 的紅血球生成。這是因為這些 vitamin 是細胞 maturation 時相當重要的 cofactor，尤其是 cobalamin 對於 DNA synthesis 上更是相當的重要，若是缺乏了就會導致紅血球在生成時變得較一般的 size 巨大
- ◆ 一般由 dentist 所做出的診斷有 50~60% 是藉由 oral mucous membrane 上的變化而介定，所以若是能先做出類似的診斷猜測就可以在轉介病患到 hematologist 之前先讓病患能做一些相關的血液檢查
- ◆ 在這眾多相關的口腔症灶裡最常見的就是表皮細胞的代謝變化，在細胞構造及角化過程中出現異常使得外觀看起來呈現“**beefy**”般的紅色，而在舌頭上也會呈現一些 erythematous macule，這是因為表皮 atrophy 及 epithelial layer 厚度變薄的關係
- ◆ 在許多文獻中也都可以看到一些記載諸如舌頭 soreness 或有 generalized ulceration，或是口腔有廣泛性的 soreness 及 burning 的感覺，這在以上這個 case 身上也有這些症狀。Candidiasis 及 angular cheilitis 是 megaloblastic anemia 最常見的病患主訴，但這個 case 身上並未出現這類的症狀
- ◆ 對於有以上這些 symptom & sign 的病患，鑑別診斷有
 - Iron deficiency
 - Diabetes
 - Allergy
 - Autoimmune disease
 - Physical and chemical injury
 - Atrophic candidiasis
 - Anemia of chronic disease
- ◆ Megaloblastic anemia 通常需要 2~5 年的時間發展，當體內的 Vitamin B₁₂ 儲存量低於一定限度時，這跟以上這個 case 吃素長達 2 年吻合
- ◆ 除了素食者因長期不吃肉類而產生 Vitamin B₁₂ 缺乏，其餘可能造成的原因還有對於 Vitamin 的吸收不良者，可能源自胃腸功能不佳或是 intrinsic factor 缺乏等等，也有可能是胃腸方面的疾病造成，像是做過 gastrectomy，在小腸內有過多的細菌增生，憩室炎，大腸方面的疾病，酒精中毒或是 HIV 患者，或是有在服用 neomycin 或 colchicine 等藥物
- ◆ 對於長期服用 H₂-receptor antagonist 及 proton-pump inhibitor 藥物的病患，由於缺乏 absorption process 需要的胃酸及 pepsin 所以文獻也指出容易會有 vitamin B₁₂ deficiency 的產生，若是服用這類藥物超過 4 年者，就要對於 vitamin B₁₂ 定期做檢查監測
- ◆ 對於 megaloblastic anemia 的診斷，病史及飲食習慣等等的仔細調查相當有幫助，通常很快就可以確定關聯性

- ◆ 此外一些基本的血液檢查也有助於做出判斷，像是 Schilling test 可用於確定是否因 intrinsic factor 缺乏而造成的惡性貧血
- ◆ 若是做 Serum cobalamin 的檢查也要同時做 serum folate 的檢測，也有可能與 folate 有關聯，Serum folate level 在 serum cobalamin 下降時有可能會上升，可能是由於 methionine synthesis pathway 受損及 methyltetrahydrofolate(serum 中的 folate 型態)的累積
- ◆ 較低的 RBC folate level 也可以在 cobalamin deficiency 的病人身上看到，有大約 60%的 pernicious anemia 患者有 low RBC folate level，可能是由於 cobalamin 是將 methyltetrahydrofolate 從 serum 轉換到 RBC 內的必須媒介，但以上這個 case 並未做這項檢測
- ◆ Aslinia and colleagues 於是建議在 cobalamin 缺乏的病患，除了補充 cobalamin 之後也要補充 folate，建議量為 400 μ g~1mg，此次的 case 就是依據此項建議報行
- ◆ 在 Cobalamin deficiency 的治療上，可使用肌肉注射或皮下注射 cyanocobalamin 或是 hydroxocobalamin，大約每週 1000 μ g 持續月餘
- ◆ 口服或是舌下的服藥方式其實也是一樣有效，但本 case 是由於已經有 cognitive 及 neurologic 上的損傷所以選擇以肌肉注射
- ◆ 一般會建議病患多吃肝臟類的食物，像是牛肝每 100 克就含有 110 μ g 的 cobalamin 及 140 μ g 的 folate
- ◆ 觀察補充 cobalamin 及 folate 之後的 response，若是與預期一樣有明顯的改觀也可以確定我們的診斷，若是沒有那麼明顯，其實也有可能同時伴隨其他問題像是 iron deficiency, infection, chronic inflammatory disorder, renal failure 或是還有在服用其他的一些藥物
- ◆ 對於 megaloblastic anemia 而言，由於口腔內的 lesion 症灶是一開始症狀較常開始的地方，所以對牙醫師來說要能一開始就做出正確的診斷是相當重要的

題號	題目
1	Megaloblastic anemia 的成因與何種營養素缺乏有關? (A) Lipid (B) Vitamine B ₁₂ (C) Protein (D) Vitamine K
答案 (B)	出處：Oral & maxillofacial pathology, second edition, P.716

題號	題目
2	對於 pernicious anemia，何種物質的分泌缺乏是影響最大的？
	(A) Pepsin (B) Cobalamin (C) Intrinsic factor (D) Folate
答案 (C)	出處：Oral & maxillofacial pathology, second edition, P.716