

รายงานผู้ป่วย

Food Cobalamin Malabsorption Presenting with Microcytic Anemia : A Case Report

ดารินทร์ ซอโสติกุล, วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์*, วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์**,

อิศรางค์ นุชประยูร, และ ปัญญา เสกสรรค์

หน่วยโลหิตวิทยา, *หน่วยเวชพันธุศาสตร์และเมตาบอลิซึม, **หน่วยระบบทางเดินอาหาร ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ: รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 3 ปี มาด้วยโลหิตจางโดยมีขนาดเม็ดเลือดแดงเล็ก ผล hemoglobin typing ปกติ ได้รับการรักษาแบบขาดธาตุเหล็กนาน 6 เดือน อาการไม่ดีขึ้น ตรวจร่างกายพบซีด ลิ้นลิ้น นิ้วข้อมือ ผิวน้ำสีคล้ำ และ acanthosis nigricans ที่คอ ระบบประสาทพบ long tract sign ตรวจเลือดพบภาวะโลหิตจางและเกร็ดเลือดต่ำ การตรวจไขกระดูกพบ megaloblastic normoblasts with giant metamyelocytes and bands และตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น พบ serum cobalamin ต่ำ (< 30 pg/mL) serum folate ปกติ การวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะพบ methylmalonic acid การวิเคราะห์กรดอะมิโนในพลาสมาพบ homocysteine ในปริมาณสูง การตรวจหาสาเหตุของการขาด cobalamin พบว่า ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีระดับ cobalamin ปกติ ระบบทางเดินอาหารและภาวะกรดในกระเพาะอาหารปกติ ให้การรักษาด้วย cobalamin แบบรับประทาน พบว่าระดับ cobalamin กลับมาเป็นปกติภายใน 2 สัปดาห์ และค่า hemoglobin กลับมาเป็นปกติภายใน 1 เดือน แต่ขนาดเม็ดเลือดแดงไม่เปลี่ยนแปลง ผลการตรวจหาฮาลัสซีเมียแฝงชนิดแอลฟา-1 โดยวิธี multiplex PCR พบเป็นชนิด Southeast Asian type deletion ร่วมด้วย สรุปสาเหตุของการขาด cobalamin เข้าได้กับ food cobalamin malabsorption เนื่องจากตอบสนองดีต่อ free form cobalamin ที่ให้รับประทาน แต่ไม่ตอบสนองในรูปของอาหาร (protein bound cobalamin) เนื่องจากฮาลัสซีเมียแฝงพบได้บ่อยในประเทศไทย แพทย์จึงควรนึกถึงภาวะ megaloblastic anemia ด้วยในผู้ป่วยที่มีโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงเล็กที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็ก

Key Words : ● Food cobalamin malabsorption ● Megaloblastic anemia ● Microcytic anemia ● Cobalamin

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2545;12:227-33.

Megaloblastic anemia เป็นภาวะโลหิตจางเกิดจากความผิดปกติของการสร้าง DNA ในนิวเคลียส

ได้รับต้นฉบับ 3 กันยายน 2545 ให้ลงตีพิมพ์ 19 กันยายน 2545
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ พญ.ดารินทร์ ซอโสติกุล แผนก
กุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดผิดปกติ โดยเฉพาะ erythroid precursor ในไขกระดูก พบมีขนาดใหญ่กว่าเซลล์ปกติ nuclear chromatin มีลักษณะอ่อน แต่ cytoplasm เจริญปกติ เรียกว่ามี nuclear-cytoplasmic asynchrony หรือ dissociation และยังพบความผิดปกติ

ปกติได้ใน myeloid precursor โดยพบ myelocyte และ metamyelocyte มีขนาดใหญ่ และ นิวเคลียสมี่รูปร่างคล้ายเกือกม้า รวมทั้งอาจพบความผิดปกติในเซลล์ชนิดอื่นๆ ที่มีการแบ่งตัวรวดเร็วที่มีการสร้าง DNA อยู่ตลอดเวลา ได้แก่ epithelial cell ของผิวหนัง หรือเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร ดังนั้นส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการซีด โดยเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่และมักจะพบความผิดปกติในหลายระบบร่วมกัน แต่รายงานนี้เป็นผู้ป่วย megaloblastic anemia 1 ราย ที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหาโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงตัวเล็กซึ่งเป็นลักษณะที่ไม่พบโดยปกติของภาวะนี้ ซึ่งจากการศึกษาหาสาเหตุพบว่าเกิดจาก food cobalamin malabsorption

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 3 ปี 10 เดือน มารดาพามาตรวจที่โรงพยาบาลเนื่องจากสังเกตว่าซีดลงตั้งแต่อายุประมาณ 2 ปี 6 เดือน โดยไม่มีประวัติถ่ายดำ ไม่มีการเสียเลือดเรื้อรัง หรือตัวเหลืองมาก่อน รับประทานอาหารปกติทั้งเนื้อสัตว์และผัก เมื่อไปตรวจที่โรงพยาบาลครั้งแรก แพทย์ให้การวินิจฉัยว่าซีดจากการขาดธาตุเหล็ก ให้การรักษาโดยการให้ธาตุเหล็กรับประทานเป็นเวลา 3 เดือนอาการไม่ดีขึ้น แต่ไม่ได้ตรวจเลือดซ้ำ ประวัติการเจริญเติบโตและการพัฒนาการปกติ ปฏิเสธประวัติโรคเลือดในครอบครัว เมื่ออายุ 3 ปี มารดาจึงพามาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ครั้งแรกด้วยเรื่องซีด ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติอื่นนอกจากซีดเพียงอย่างเดียว ได้ตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น CBC: Hb 4.3 g/dL Hct 11.4% WBC 9,300/UL MCV 57fL MCH 19.6 pg MCHC 34.4 g/dL RDW 26% Reticulocyte count 4.8% RBC morphology : hypochromic 1+, anisocytosis 3+, poikilocytosis 3+, polychromasia 1+, basophilic stippling +, Nucleated RBC 6/100 WBC ได้วินิจฉัยเบื้องต้นที่มี micro-

cytic anemia ได้ตรวจเพิ่มเติม hemoglobin electrophoresis : type A₂A (A = 96.13%, A₂ = 2.64%, F = 0.4%) และผล G6PD ปกติ ได้ให้การรักษามุ่งต้นโดยการให้เลือด, Fer in sol[®] (4 mg/kg elemental iron), folic acid และ multivitamin หลังจากนั้นผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่คลินิกทุกเดือน ยังซีดเหมือนเดิม การตรวจร่างกายช่วงหลังเพิ่มเติมพบว่า ม้ามโตขึ้นขนาด 2 ซม. ต่ำกว่าชายโครงซ้าย จากการตรวจเลือดพบว่า ค่าฮีโมโกลบินอยู่ในช่วง 5-6 g/dL และ MCV อยู่ในระหว่าง 57-67 fl จนกระทั่ง 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการไข้ ไอ หอบ มารดาพาไปตรวจที่คลินิกเอกชน ได้ยามารับประทาน อาการไม่ดีขึ้น จึงพามาตรวจที่โรงพยาบาล

การตรวจร่างกายแรกเริ่ม เด็กชายไทยดูเหนื่อยและเพลีย อุณหภูมิ 38.5°C ชีพจร 120 ครั้งต่อนาที หายใจ 50 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 95/65 มม.ปรอท น้ำหนัก 12.5 กิโลกรัม (เปอร์เซนไทล์ที่ 50) ความสูง 96.5 ซม. (เปอร์เซนไทล์ที่ 3) พบซีดมาก ไม่เหลือง ตรวจลิ้นพบ glossitis ต่อม้ำเหลืองที่คอโตขนาด 0.5 ซม. อยู่เป็นกลุ่ม ตรวจปอดพบว่ามี subcostal retraction และ fine crepitation ทั้งสองข้าง ตรวจแขนขาพบว่ามี clubbing of fingers ตรวจผิวหนังพบมีสีดำเข้มขึ้น และที่คอมีลักษณะที่เรียกว่า acanthosis nigricans ตรวจทางระบบประสาทพบว่า DTR 3+ all, Babinski sign dorsiflexion และ clonus ได้ผลบวก

ได้ทำการตรวจเพิ่มเติม CBC: Hb 5.6 g/dL Hct 16.9% WBC 13,620 (L 69, N 11, LL 4, AL 3, Mo 3) platelet 98,000/ μ L reticulocyte count 0.4% NRBC 8/100 WBC การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะปกติ ยกเว้น protein 2+ ภาพถ่ายรังสีปอด เข้าได้กับ reticulonodular pattern of infiltration ให้การวินิจฉัยว่า Interstitial Pneumonia และได้ให้การรักษาด้วย Cefotaxime 100 mg/kg/day อาการเรื่องปอดบวมดีขึ้น ไข้ลดลง สำหรับปัญหาซีดในครั้งนี้นำมาพบว่ามีปัญหา

เรื่องเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย จึงได้ตรวจไขกระดูกผลการตรวจไขกระดูกพบว่า moderately hypercellular, myeloid : erythroid ratio 3:1, erythroid 23% (numerous megaloblasts with lace like nucleus) myeloid series : blast 1%, promyelocyte 30%, myelocyte 4%, metamyelocyte 13%, giant band 10%, giant PMN 7%, Eos 4%, slightly decreased megakaryocyte การวินิจฉัยเบื้องต้นเข้าได้กับ megaloblastic anemia ซึ่งสาเหตุที่สำคัญ คือ cobalamin และ folate deficiency² เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้รับประทานอาหารครบทุกชนิด จึงไม่น่าจะเกิดจากการรับประทานอาหารไม่เพียงพอ แต่น่าจะเกิดจากปัญหาการดูดซึมผิดปกติ หรือกระบวนการเมตาบอลิซึมผิดปกติ ได้ตรวจเพิ่มเติมดังนี้ serum cobalamin level < 30 pg/mL (ค่าปกติ 200-950 pg/mL), serum folate 13.34 ng/mL (ค่าปกติ 3-17 ng/mL) การวิเคราะห์กรดอินทรีย์ในปัสสาวะด้วยวิธี gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) พบ methylmalonic acid ในปริมาณสูงมาก³ และตรวจ gastroscopy พบว่ากระเพาะอาหารปกติ แต่พบ small nodule ที่ส่วนต้นของลำไส้เล็ก duodenum ซึ่งได้ทำ biopsy พบว่าเป็นเพียง non-specific duodenitis และระดับความเป็นกรดในกระเพาะอาหารปกติ (gastric content pH = 4) การตรวจภาพรังสี upper GI study with small bowel follow - through ได้ผลปกติ เว้นแต่พบ 3

small polyps บริเวณที่ลำไส้ duodenum ส่วนที่ 2 การตรวจ barium enema ได้ผลปกติ และตรวจระดับ immunoglobulin อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับการขาดวิตามินบี 12 โดยสาเหตุน่าจะเกิดจากความผิดปกติในการดูดซึม cobalamin ซึ่งยืนยันจากการให้การรักษาโดยให้ cobalamin ในรูปของยาเม็ดรับประทานขนาด 100 µg วันละครั้ง เพื่อพิสูจน์ว่าในรายนี้มีการดูดซึมได้ปกติจากลำไส้ ผลการรักษาแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยรายนี้ตอบสนองดีต่อการให้ cobalamin โดยสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและระดับวิตามินบี 12 ในเลือดได้อย่างรวดเร็ว ผลการทดลองรักษาด้วยวิตามินบี 12 โดยการรับประทานจึงสามารถให้การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายว่าเป็น food cobalamin malabsorption เป็นภาวะที่ free cobalamin สามารถดูดซึมจากลำไส้ได้แต่ cobalamin ในธรรมชาติซึ่งจะจับกับอาหาร (food-bound cobalamin) ไม่สามารถถูกดูดซึมจากลำไส้ได้จึงทำให้เกิดการขาด cobalamin โดยมีการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตเข้าได้กับภาวะที่เรียกว่า megaloblastic anemia การรักษาในรายนี้ให้ cobalamin 100 µg ทางoral วันละครั้ง^{5,6}

นอกจาก megaloblastic anemia แล้วได้ทำการตรวจหาสาเหตุของ proteinuria ได้ตรวจเพิ่มเติม เก็บตรวจโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ได้ 64.3 mg/kg/day และได้ทำ Renal biopsy ผลเข้าได้กับ mild mesangial change glomerulopathy ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้

ตารางที่ 1 แสดงผลการรักษา

ระยะเวลาการรักษา (สัปดาห์)	ระดับ Cobalamin N 200-950 pg/mL	Hb (g/dL)	WBC (/_µL)	Platelet (/_µL)	Reticulocyte count (%)	MCV (fl)
วันเริ่มรักษา	< 30 pg/mL	5.6	13,620	98,000	0.4	59
1 สัปดาห์หลังรักษา	165 pg/mL	8	7,980	267,000	6.4	
2 สัปดาห์หลังรักษา	209.4 pg/mL	8.4	18,400	654,000	8.9	
3 สัปดาห์หลังรักษา		10	17,270	665,000	5.0	
4 สัปดาห์หลังรักษา		11.5	9,100	539,000	0.2	64

ในภาวะ cobalamin deficiency⁷ เมื่อได้รับการรักษาแล้วไม่พบภาวะ proteinuria อีก การตรวจร่างกาย 2 เดือนหลังเริ่มการรักษา ไม่พบ acanthosis nigrican การตรวจระบบประสาทเป็นปกติ

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ ครั้งแรกมาด้วยเรื่องซีดในเด็กอายุน้อย และตรวจพบว่า มีลักษณะของ microcytic anemia สาเหตุที่พบบ่อย ส่วนใหญ่เกิดจากการขาดธาตุเหล็ก หรือโรคธาลัสซีเมีย ครั้งแรกได้รับการรักษาแบบขาดธาตุเหล็กให้ธาตุเหล็กนาน 6 เดือน⁸ (therapeutic trial) อาการไม่ดีขึ้น เมื่อติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องพบว่า เกิดเลือดเริ่มต่ำลงและอาการซีดเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับการตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบ glossitis, hyperpigmentation ของผิวหนัง และเริ่มมีความผิดปกติของระบบประสาทคือ Babinski sign : dorsiflexion และมี clonus เข้าได้กับ degeneration ของ pyramidal tract⁹ จึงตรวจไขกระดูก พบภาวะ megaloblastic anemia ซึ่งเห็นได้ว่าในรายนี้ขนาดของเม็ดเลือดแดงไม่มีลักษณะ macrocytic RBC (MCV > 110 fl) ดังเช่นที่พบในภาวะ megaloblastic anemia ทั่วไป¹⁰ ได้ตรวจเพิ่มเติมเรื่องของธาลัสซีเมีย โดยวิธี multiplex polymease chain reactions เข้าได้กับ heterozygote α thalassemia 1 (Southeast Asian type deletion)¹¹

Megaloblastic anemia อาจเกิดจากการขาด cobalamin หรือกรดโฟลิก ผู้ป่วยรายนี้มีความผิดปกติของระบบประสาท และ การตรวจวิเคราะห์พบ homocysteine ในเลือดสูง และ methylmalonic acid ในปัสสาวะสูง ซึ่งพบในผู้ป่วยขาด cobalamin ส่วนในผู้ป่วยขาดกรดโฟลิก อาจพบเฉพาะ homocysteine ในเลือดสูง ทั้งนี้เนื่องจาก adenosylcobalamin เป็น coenzyme ของ methylmalonyl Co A mutase ซึ่งอยู่ในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ methylmalonic acid ส่วน methionine synthase ซึ่งอยู่ในกระบวนการ

เมตาบอลิซึมของ homocysteine อาศัยทั้ง methylcobalamin และกรดโฟลิก เป็น coenzyme ซึ่งภาวะขาด cobalamin ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการยืนยันจากการตรวจระดับ cobalamin ในเลือด โดยทั่วไปสาเหตุของการขาด cobalamin ในผู้ป่วยเด็กพบได้หลายสาเหตุดังต่อไปนี้¹²⁻¹⁴

การขาด cobalamin จากอาหาร¹⁵ พบในผู้ป่วยที่ขาดสารอาหารรุนแรง หรือรับประทานอาหารมังสวิรัตแบบเคร่งครัด หรือทารกที่รับประทานนมมารดาอย่างเดียวในมารดาที่ขาด cobalamin¹⁶ ไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานอาหารครบทุกหมู่ รวมทั้งน้ำนม และส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ความผิดปกติในการดูดซึม cobalamin พบในผู้ป่วยที่ขาดการหลั่งสาร intrinsic factor¹⁷ หรือการดูดซึมผิดปกติจากลำไส้เล็กจากการมี intestinal blindloops¹⁸ หรือ มี microorganism competition จากพยาธิติตปลา¹⁹ ไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมทางระบบทางเดินอาหาร และตรวจภาวะกรดในกระเพาะอาหารปกติ

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึม ของ cobalamin พบได้ทั้งจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมที่ควบคุมกระบวนการเมตาบอลิซึมเช่น การขาด adenosyl cobalamin²⁰ หรือ methylmalonyl CoA mutase²¹ แต่ไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากมักมีอาการของเลือดเป็นกรดสูง เช่น หอบ ซึม ชัก เลี้ยงไม่โต และระดับ serum cobalamin ปกติ ส่วนปัจจัยที่เกิดขึ้นภายหลัง เช่น โรคตับ, protein malnutritionหรือยาที่มีผลทำให้การดูดซึม cobalamin ได้น้อยลงเช่น neomycin และ colchicin ไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากไม่มีประวัติโรคประจำตัว หรือการรับประทานยาเป็นประจำ

การทดลองรักษาด้วยการรับประทาน cobalamin 100 μ g ต่อวัน ได้ผลดีแสดงว่าผู้ป่วยสามารถดูดซึม cobalamin จากทางลำไส้ได้ดี และตรวจระดับ serum cobalamin หลังให้การรักษาต่อเนื่อง 2 สัปดาห์ พบว่า

ผลกลับมาเป็นปกติ และ ผลทางโลหิตวิทยากลับมาเป็นปกติภายใน 1 เดือน สาเหตุเข้าได้ในกลุ่มที่มีความผิดปกติในการขนถ่าย cobalamin มากที่สุด

ดังนั้นการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายคือ food cobalamin malabsorption^{22,23} ซึ่งพบได้น้อย ภาวะนี้เป็นความผิดปกติในการขนถ่ายวิตามินบี 12 โดยความบกพร่องคือไม่สามารถปลดปล่อย free cobalamin ออกจากโปรตีนในอาหาร กระบวนการการปล่อย free cobalamin จากอาหารนี้ ต้องอาศัย 2 ภาวะที่ปกติ คือ ภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร และ peptic activity ที่ปกติ ผู้ที่มีกระเพาะอาหารผิดปกติ เช่น โรค atrophic gastritis หรือ ผู้ที่ถูกตัดกระเพาะอาหารออกบางส่วน เกิดภาวะ food cobalamin malabsorption นี้ได้²⁴ แต่อย่างไรก็ตามส่วนหนึ่งเกิดภาวะนี้โดยตรวจไม่พบว่ามี gastric impairment เช่น ในผู้ป่วยรายนี้ผลการรักษามีลักษณะจำเพาะ คือ ตอบสนองดีต่อ free cobalamin แบบรับประทาน ส่วนภาวะอื่นที่เกิดจากความผิดปกติในการขนถ่าย cobalamin ไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้ เช่น congenital transcobalamin II deficiency²⁵ มักเป็นในเด็กทารกแรกเกิด เลี้ยงไม่โตและมีปัญหาท้องเสียเรื้อรังและอาเจียนเป็นอาการเด่น ตรวจเลือดพบ progressive pancytopenia และมี immunodeficiency ร่วมด้วยการรักษาจะตอบสนองดีต่อ cobalamin ในรูปของการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น เช่นเดียวกับ Imerslund Grasbeck syndrome ซึ่งมักเป็นช่วงเด็กเล็กเหมือนกัน แต่มักพบความผิดปกติของ Tubule ในไตร่วมด้วย พบในประเทศนอร์เวย์ ฟินแลนด์ และซาอุดีอาระเบีย²⁷ รวมทั้งไม่เหมือน transcobalamin I (R-binder) deficiency²⁶ เนื่องจากมักมีอาการเด่นในเรื่องของความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น myelopathy แต่การตรวจทางโลหิตวิทยาจะไม่พบลักษณะของ megaloblastic anemia

สรุป

ได้รายงานผู้ป่วยเด็ก 1 รายที่มีภาวะ megaloblastic anemia ซึ่งเกิดจาก food cobalamin malabsorption

ร่วมกับภาวะธาลัสซีเมียแฝง α thalassemia-1 trait มาพบแพทย์ด้วยโลหิตจาง และเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก ร่วมกับมีอาการทางระบบประสาท รายงานผู้ป่วยรายนี้ชี้ให้เห็นว่าแพทย์ควรนึกถึงภาวะขาดวิตามินบี 12 แม้ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก (microcytic anemia) เพราะอาจมีธาลัสซีเมียแฝงอยู่ ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อ cobalamin แบบรับประทาน อาการทางโลหิตวิทยากลับมาเป็นปกติภายใน 1 เดือน และอาการทางระบบประสาทและสีเข้มของผิวหนังเริ่มกลับมาเป็นปกติหลังการรักษา 6 เดือน จำเป็นต้องให้การรักษาไปตลอดชีวิตด้วย cobalamin 100 μ g แบบรับประทาน

เอกสารอ้างอิง

1. Babior BM. The megaloblastic anemia. In : Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligson U, ed. Williams Hematology. 6th edition. McGraw-Hill, 2001: 425-55.
2. De Lumley L, Boulesteix J, Borreda D, et al. Megaloblastic anemia in children. Arch Pediatr 1994;1(3):281-8.
3. Shotelersuk V, Srivatanana S, Wacharasindhu S, et al. Establishing gas Chromatography-mass spectrometry to diagnosis organic academia in Thailand. Southeast Asian J Trop Public Health 2000;31:566-70.
4. Chanarin I. Management of megaloblastic anemia in the very young. Br J Haematol 1983;53:1-3.
5. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. Am J Med 2001;111: 126-9.
6. Kondo H. Haematological effects of oral cobalamin preparations on patients with megaloblastic anemia. Acta Haematol 1998;99:200-5.
7. Grasbeck R. Selective cobalamin malabsorption and the cobalamin intrinsic factor receptor. Acta Biochim Pol 1997;44:725-33.
8. Driggers DA, Reeves JD, Lo EYR, Dallman PR. Iron deficiency in one-year-old infants : Comparison of results of therapeutic trial in infants with anemia or

- low normal hemoglobin values. *Pediatr* 1981;98:753-8.
9. Hoffbrand V, Provan D. ABC of Clinical haematology: macrocytic anemias. *Br Med J* 1997;314:430-3.
 10. Hillman RS, Ault KA. Macrocytic anemia in Hematology in clinical Practice. In : Hillman RS, Ault KA ed. A guide to diagnosis and management, International edition, Mc Graw-Hill, 1994:122-41.
 11. Liu YT, Old JM, Miles K, Fisher CA, et al. Rapid detection of α -thalassemia deletions and α -globin gene triplication by multiplex polymerase chain reactions. *Br J Haematol* 2000;108:295-9.
 12. Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. In : Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. ed. 3rd edition. Academic Press, 2000:51:72
 13. Carmel R. Beyond megaloblastic anemia: new paradigms of cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999;36:(1).
 14. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
 15. Tschop M, Folwaczny C, Schindbeck N, Loeschke K. Megaloblastic anemia due to inadequate nutrition. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:820-4.
 16. Specker BL, Miller D, et al. Increased urinary methylmalonic acid excretion in breast-fed infants of vegetarian mothers and identification of an acceptable dietary source of vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:89.
 17. Sectharam B, Levine JS, et al. Purification, properties and immunochemical localization of a receptor for intrinsic factor-cobalamin complex in the rat kidney. *J Biol Chem* 1988;263:4443.
 18. Sectharam B. Gastrointestinal absorption and transport of cobalamin. In : Johnson LR ed. *Physiology of the Gastrointestinal tract*. Raven Press, 1994:1997-2026.
 19. Nyberg W, Grasbeck R, et al. Serum vitamin B12 levels and incidence of tape worm anemia in a population heavily infected with *Diphyllobothrium latum*. *Am J Clin Nutr* 1961;9:606.
 20. Fenton W, Rosenberg LE. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In : Scriver CR, Beaudet AL, et al, ed. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Mc Graw-Hill 1995:3129-49.
 21. Inoue S, Krieger I, et al. Inhibition of bone marrow stem cell growth in vitro by methylmalonic acidemia. *Pediatr Res*, 1981;15:19.
 22. Carmel R, Sinow RM, Siegel ME, Samloff Im. Food Cobalamin Malabsorption Occurs Frequently in Patients with Unexplained Low serum cobalamin Level. *Arch Intern Med* 1989;148:1715-9.
 23. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:639-55.
 24. Cohen H, Weinstein WM, Carmel R. Heterogeneity of gastric histology and function in food cobalamin malabsorption : absence of atrophic gastritis and achlorhydria in some patients with severe malabsorption. *Gut* 2000;47:638-45.
 25. Li N, Rosenbalt DS, et al. Identification of two mutant alleles of transcobalamin II in an affected family. *Hum Mole Genet* 1994;3:1835.
 26. V Michal W, David SR, Bernard AC. Megaloblastic anemia. In : Nathan DG, Oski FA, ed. *Hematology of infancy and children*. 5th edition. Saunders 1998:385-422.
 27. Flechelles O, Schneider P, Lesesve JF, et al. Imersland s disease. Clinical and biological aspects. Apropos of 6 cases. *Arch Pediatr* 1997;4:862-6.

Food Cobalamin Malabsorption Presenting with Microcytic Anemia : A Case Report

Darintr Sosothikul, Vorasuk Shotelersuk*, Varanush Chongsrisawat**,
Issarang Nuchprayoon, and Panya Seksarn

Division of Hematology - Oncology; *Division of Genetic and Metabolism; **Division of Gastroenterology,
Department of Pediatrics, Chulalongkorn Hospital, Bangkok 10330

Abstract : A 3-year-old boy presented with chronic microcytic anemia refractory to iron therapy and normal hemoglobin typing. Physical examination revealed markedly pale conjunctiva, glossitis, clubbing of fingers, skin hyperpigmentation, acanthosis nigricans and presence of neurological long tract signs. The complete blood count showed worsening anemia and thrombocytopenia. A bone marrow aspirate showed a megaloblastic normoblasts with giant metamyelocytes and bands consistent with megaloblastic anemia. Further investigations showed increased plasma homocysteine, large amount of urine methylmalonic acid, low level of serum cobalamin (< 30 pg/mL) and normal level of serum folate. With a history of adequate food intake, he underwent gastroscopy, radiological studies of gastrointestinal tract which showed normal anatomy and normal gastric pH. A therapeutic trial with oral cobalamin resulted in a prompt increase in serum cobalamin and hemoglobin level upto normal ranges within 2 weeks and 1 month respectively but microcytosis persisted. A study for α thalassemia-1 using a multiplex PCR technique revealed heterozygous Southeast Asian type deletion. The diagnosis of food cobalamin malabsorption was made due to the good response to oral free form cobalamin therapy and the nonresponse to protein - bound cobalamin which is normally present in food. Because of high prevalence of thalassemia trait in Thai population, megaloblastic anemia should also be considered in the differential diagnosis of Thai patients with microcytic anemia who are refractory to iron therapy.

Key Words : ● Food cobalamin malabsorption ● Megaloblastic anemia ● Microcytic anemia
● Cobalamin

Thai J Hematol Transf Med 2002;12:227-33.

สัณฺทกษณนคณ

สัณฺทกษณนคณ	อรรณณนคณ	มึนไ้แล้ว
เบ็ญจจวณแก้ว	แชนรณนคณ	ยัณงไคศคณ
สัณงสว่จ	กณจ่งงไส	นไสณจณน
ไ้ท้เท็นนคณ	ยัณนคณ	นคณนคณ
แถ่มจลนคณ	คณนคณ	ทริอคณนคณ
นไ้รณนคณ	รณนคณ	ท้งนคณนคณ
สัณนคณ	ยัณนคณ	ต้งนคณนคณ
เชนนคณ	สัณนคณ	คณนคณ