


Artículo de investigación

Síndrome de Imerslund-Gränsbeck: revisión sistemática de casos clínicos

Imerslund-Gränsbeck Syndrome: systematic review of clinical cases

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez ¹⁻²  [ORCID](#), Nicole Espitia Lozano ³ [ORCID](#), Hannia Milena de la Peña Triana ³ [ORCID](#), Jeimy Lorena Vargas Vargas ³ [ORCID](#), Javier Orlando Barón Barón ¹⁻² [ORCID](#), Edwar Jassir Rozo Ortiz ² [ORCID](#), Camila Andrea Acosta Pérez ⁴ [ORCID](#), Juliana Noguera Fonseca ¹ [ORCID](#), Luis Alberto Ruiz ¹ [ORCID](#), Camilo Andrés Rivera Perdomo ¹ [ORCID](#), Marlith Julieth Galeano Fajardo ¹ [ORCID](#)

¹ Programa de Medicina, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

² MD. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.

³ Residente Medicina Familiar y Comunitaria, Universidad Pedagógica y tecnológica de Colombia (UPTC), Tunja, Colombia.

⁴ MD. Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.

Fecha correspondencia:

Recibido: junio 03 de 2022.

Revisado: junio 07 de 2022.

Aceptado: septiembre 07 de 2022.

Forma de citar:

Vargas-Rodríguez LJ, Espitia-Lozano N, De la Peña-Triana HM, Vargas-Vargas JL, Barón-Barón JO, Rozo-Ortiz EJ, et al. Síndrome de Imerslund-Gränsbeck: revisión sistemática de casos clínicos. Rev Ces Med, 2022; 36(3): 26-37. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6781>

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: 10.21615/cesmedicina.6781

ISSNe: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

Resumen

Introducción: el Síndrome de Imerslund-Gränsbeck es un trastorno congénito inusual que cursa con disminución de la Vitamina B12, anemia megaloblástica y proteinuria sin afección renal que cual se produce por una mutación de los cromosomas 10 y 14, que condicionan un defecto en el receptor del complejo vitamina B12-factor intrínseco del enterocito ileal. Fue descrita por Olga Imerslund y Armas Gransbeck. **Objetivo:** caracterizar a la población que ha padecido el Síndrome de Imerslund-Gränsbeck. **Metodología:** revisión sistemática de la literatura de casos clínicos. **Resultados:** se incluyeron 68 casos, en la mayoría de los casos el diagnóstico en los primeros 10 años de vida, en el que se evidenció una mayor frecuencia en mujeres, y se encontró asociado con antecedentes familiares como consanguinidad entre padres (14,6%). La manifestación más frecuente fue palidez (20,9%), seguido de vomito (10,5%) y anorexia (9,8%). La anemia megaloblástica (66,2%) fue el hallazgo más frecuente y el tratamiento se dio con cianocobalamina (intramuscular u oral) para regular las concentraciones plasmáticas de esta vitamina. **Conclusión:** el Síndrome de Imerslund Gränsbeck tiene una baja prevalencia y se presenta con mayor frecuencia en el continente europeo, tiene predilección por el sexo femenino y se caracteriza

por una disminución de la vitamina B12 que pueden que puede predisponer a otras alteraciones como ataxia y retraso en el crecimiento.

Palabras clave: Síndrome de Imlerslund-Gränsbeck; anemia megaloblástica recesiva; proteinuria; vitamina B12; cobalamina.

Abstract

Introduction: Imlerslund-Gränsbeck Syndrome is an unusual congenital disorder that causes a decrease in vitamin B12, megaloblastic anemia and proteinuria without kidney involvement that is caused by a mutation of chromosomes 10 and 14, which determine a defect in the complex receptor vitamin B12-ileal enterocyte intrinsic factor. It was described by Olga Imlerslund and Armas Gränsbeck. **Objective:** to characterize the population that has suffered from Imlerslund Gränsbeck syndrome. **Methodology:** systematic review of the clinical case literature. **Results:** 68 cases were included, in most cases the diagnosis in the first 10 years of life, in which a higher frequency was found in women, and was found to be associated with family history such as consanguinity between parents (14.6%). The most frequent manifestation was paleness (20.9%), followed by vomiting (10.5%) and anorexia (9.8%). Megaloblastic anemia (66.2%) was the most frequent finding and treatment was given with cyanocobalamin (intramuscular or oral) to regulate plasma concentrations of this vitamin. **Conclusion:** Imlerslund-Gränsbeck Syndrome has a low prevalence and occurs more frequently in the European continent, has a predilection for females and is characterized by a decrease in vitamin B12 that may predispose to other disorders such as ataxia and retardation in growth.

Keywords: Imlerslund-Gränsbeck Syndrome; recessive megaloblastic anemia; proteinuria; vitamin B12; cobalamin.

Introducción

El Síndrome de Imlerslund-Gränsbeck (SIG) fue descrito por primera vez en 1960 por Imlerslund y Gränsbeck⁽¹⁻⁵⁾, y se produce por una mutación del gen cubilina (CUBN) en el cromosoma 10 y del gen amnionless (AMN) en el cromosoma 14, que condicionan un defecto en el receptor del complejo vitamina B12-factor intrínseco del enterocito ileal^(5,10).

Esta patología se presenta como un trastorno hereditario autosómico recesivo, caracterizado por una mala absorción selectiva de la vitamina B12⁽⁴⁾, que comienza durante la primera infancia⁽⁵⁾, y se puede diagnosticar a edades más avanzadas; se manifiesta con anemia megaloblástica que se resuelve con el tratamiento con cianocobalamina^(5,6).

Otras manifestaciones posibles son fallo de medro, infecciones y daño neurológico, además de presentar proteinuria sin afectación de la función renal. Esta proteinuria en rangos subnefroticos se produce por mutación en el cromosoma 10 que codifica el receptor de cubilina

(CUBN), el cual se une a la albúmina y otras proteínas, por lo tanto, participa en la reabsorción tubular de proteínas de la orina^(3, 5, 7). Se debe considerar el diagnóstico de SIG cuando las tres características típicas están presentes, como son la anemia macrocítica, los niveles bajos de vitamina B12 en suero y la proteinuria en ausencia de enfermedad renal^(1, 8-14).

Los estudios de prueba diagnóstica que se deben realizar en estos pacientes son los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico⁽¹³⁾, junto con anticuerpos contra el factor intrínseco, anticuerpos contra las células parietales y el nivel sérico de gastrina lo cual permite el diagnóstico del 90% al 95% de los casos⁽¹⁾, lo cual favorece la aparición de anemia perniciosa y se confirma mediante el test de Schilling⁽¹⁵⁾, y por último el estudio gastroscópico permite valorar la atrofia de la mucosa gástrica⁽¹⁶⁾.

El objetivo del presente manuscrito es realizar una caracterización de los pacientes con Síndrome de Imerslund-Gränsbeck.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con base en la declaración PRISMA 20 y en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.

Estrategia de búsqueda de la literatura

La búsqueda estuvo a cargo de 3 investigadores, realizada entre el 1 y el 10 de septiembre del 2021. Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed/Medline, Scopus, y Science Direct, en las que se realizó la búsqueda usando las siguientes palabras claves (DeCS [MeSH]): Síndrome de Imerslund-Gränsbeck - Imerslund-Gränsbeck Syndrome.

Restricciones en la búsqueda

Se limitó la búsqueda a la literatura relacionada con humanos, publicados en los idiomas inglés y español.

Población

Se incluyó toda la población que presentó diagnóstico de SIG publicados entre 1961 y 2021; y se analizaron las características sociodemográficas, clínicas, terapéuticas, y el pronóstico para determinar los factores que estén asociados con la presencia de la enfermedad.

Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos de reportes y series de casos en los que se contaran con datos sociodemográficos, clínicos, imagenológicos y de tratamiento relacionados con el Síndrome de Imerslund-Gränsbeck.

Criterios de exclusión

Se excluyeron las revisiones de temas, las cartas al editor y los estudios que no fueran realizados en seres humanos.

Variables

Las variables que se incluyeron fueron sexo (M/F), antecedentes (patológicos y familiares), manifestaciones clínicas, paraclínicos y manejo.

Extracción y análisis de datos

La extracción de los datos estuvo a cargo de tres investigadores pertenecientes al proyecto, quienes como estrategia de búsqueda realizaron la identificación de la literatura a estudiar. Luego, se seleccionaron los artículos según el título para elegir aquellos que fueran acordes al objetivo planteado. Posteriormente, se evaluaron los resúmenes de las investigaciones seleccionadas y, finalmente, se revisaron los artículos completos para ser elegidos e incluidos en el presente estudio. Finalmente, se realizó una base de datos que fue registrada en Excel versión 2019 y se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 22; el análisis univariado se realizó por medio de estadística descriptiva, determinando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas, mientras que en las variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Sesgos

En este diseño de estudio hubo varios sesgos a controlar. El primero fue la mala selección de los participantes, y para evitarlo se desarrollaron criterios de inclusión y exclusión. El segundo sesgo es el de los vacíos en el registro de la información, en el que los datos son obtenidos de los registros de reportes de caso y series de casos publicados con la posibilidad de que la información recolectada esté incompleta.

Resultados

Selección de estudios

Mediante la estrategia de búsqueda planteada se encontraron 127 artículos en las bases de datos; luego, al aplicar los límites de búsqueda se eliminaron 23 estudios y quedaron 104 artículos. Posteriormente, se hizo la revisión del título y resumen, con lo que se eliminaron 7 publicaciones, para un total de 97 artículos. Cuando se estaban descargando los artículos, se evidenció que, en 34 de ellos, no se podía tener acceso debido a su antigüedad, quedando un total de 63 artículos. Después de la revisión completa de los manuscritos se consideró que 26 no cumplían con los criterios para dar respuesta al estudio, entre estos se encontraron estudios de casos y controles, artículos de revisión y ensayos clínicos, por lo tanto, se excluyeron, con lo cual se obtuvo un total de 37 artículos publicados que correspondían a reportes de casos clínicos, de los cuales se pudieron extraer 68 casos, ya que varios de ellos, describían más de un solo caso.

El proceso de selección de dichos estudios se muestra a través del diagrama de flujo (Figura 1), de acuerdo con la declaración de PRISMA.

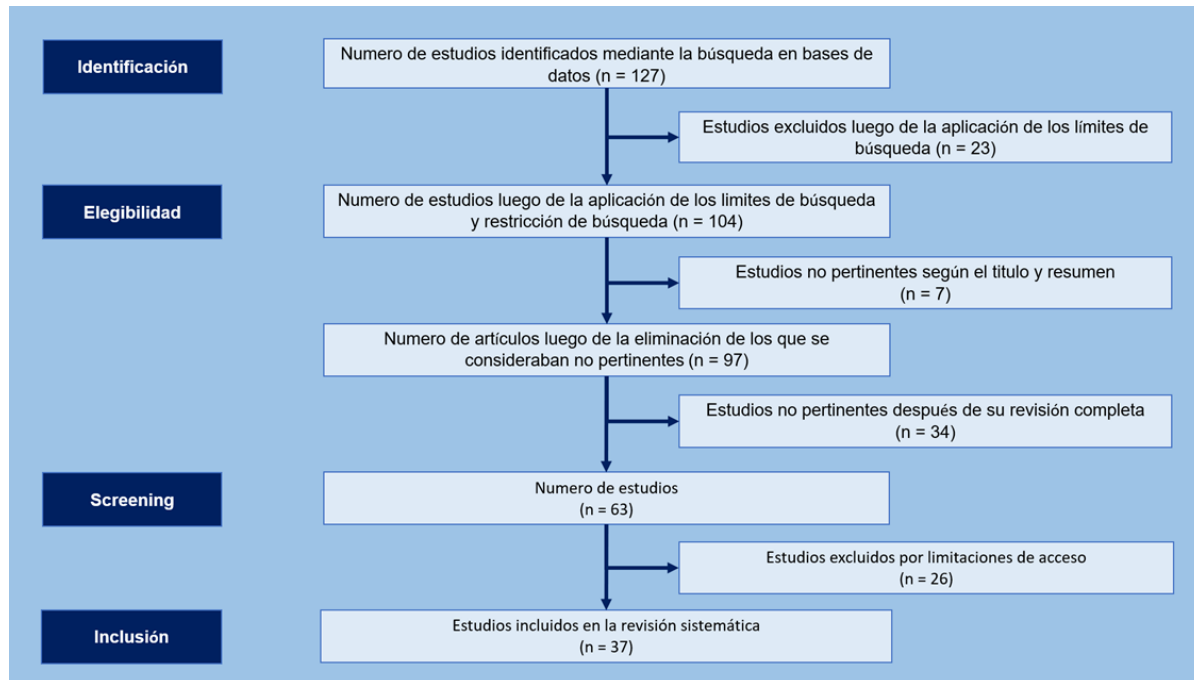


Figura 1. Flujograma PRISMA para la selección de estudios.

Características sociodemográficas de los pacientes

Más de la mitad (60,3%) de los pacientes se diagnosticaron en los primeros cinco años de vida, presentándose con mayor frecuencia en las mujeres (54%).

El 20,6% tuvieron antecedentes patológicos, que incluía la presencia de homocisteína baja (6 casos), seguido con falla cardíaca e infecciones respiratorias (3 casos) y, mala absorción intestinal (2 casos). Se evidenció antecedentes familiares en el 60,3% del 100% de los casos, dentro de lo que se incluyó consanguinidad (18 casos: 43,3%), seguido con hermanos con la misma patología (17 casos: 41,5%) y, hermanos con mala absorción de vitamina B12 (6 casos: 14,6%). (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población.

	Variable	n	%	IC 95%	
Edad	0 – 5	41	60,30	48,70	71,90
	5 – 10	16	23,50	13,40	33,60
	10 – 15	5	7,40	1,10	13,60
	15 – 20	3	4,40	0,05	0,93
	>20	3	4,40	0,05	0,93
Sexo	Femenino	37	54,00	42,60	66,20
	Masculino	31	46,00	33,80	57,40
Antecedentes patológicos	Homocisteína baja	6	8,80	2,10	15,60
	Infección urinaria	5	7,30	1,10	13,60
	Infecciones respiratorias	3	4,40	1,10	13,60
	Falla Cardíaca	3	4,40	1,10	13,60
	Mala Absorción intestinal	2	2,90	2,90	19,60
Antecedentes familiares	Hermano son SIG	21	30,80	19,90	41,90
	Consanguinidad	18	26,40	16,00	37,00

Características clínicas

Las manifestaciones más frecuentes fueron palidez (20,9%), vómito (10,5%), anorexia (9,8%) y, por último, astenia (8,5%). El 7,2% de los pacientes, presentó retraso en el crecimiento, y el 4,6% presentaron ataxia, como manifestaciones de la deficiencia de vitamina B12. Los paraclínicos que se realizaron en estos pacientes se muestran en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. Características clínicas de la población.

	Variable	n	%	IC 95%	
Manifestaciones clínicas	Palidez	32	20,9	35,2	58,9
	Vomito	16	10,5	13,4	33,6
	Anorexia	15	9,8	12,2	31,9
	Astenia	13	8,5	9,8	28,5
	Retraso crecimiento	11	7,2	7,4	24,9
	Diarrea	10	6,5	6,3	23,1
	Hiperpigmentación	9	5,9	5,2	21,3
	Glositis	8	5,2	4,1	19,4
	Ataxia	7	4,6	3,1	17,5
	Letargo	7	4,6	3,1	17,5
	fiebre	6	3,9	2,1	15,6
	Ictericia	5	3,3	1,1	13,6
	Desnutrición	5	3,3	1,1	13,6
	Taquicardia	5	3,3	1,1	13,6
	Estomatitis	4	2,6	0,3	11,5

	Variable	n	%	IC 95%	
Estudios realizados	Cuadro hemático	61	89,7	82,5	96,9
	Cobalamina	54	79,4	69,8	89
	Uroanálisis (proteinuria)	48	70,6	59,8	81,4
	Biopsia medula ósea	29	42,6	30,9	54,4
	Test Schilling	26	38,2	26,7	49,8
	Gen CUBN/AMN	16	23,5	13,4	33,6
	Ácido fólico	14	20,6	11	30,2
	Hierro	5	7,4	1,1	13,6
	Ecografía abdominal	5	7,4	1,1	13,6
	Biopsia renal	5	7,4	1,1	13,6
	Lactato deshidrogenasa (LDH)	4	5,9	0,3	11,5
	Orina 24 horas	4	5,9	0,3	11,5
	Biopsia de piel	3	4,4	0,5	9,3
	Gen GIF	2	2,9	1,1	7
	AC anti factor intrínseco	2	2,9	1,1	7

Características terapéuticas

El 77,9% de los pacientes se administró cianocobalamina (vitamina B12) intramuscular, y el 11,8% recibió manejo oral, 4,4% se les indicó ácido fólico. Todos los pacientes diagnosticados, y tratado adecuadamente con la vitamina B12 de uso crónico presentaron parámetros normales (Tabla 3).

Tabla 3. Características terapéuticas y hallazgos en la población.

	Variable	n	%	IC 95%	
Hallazgos patognomónicos	Ácido fólico sérico disminuido	14	20,5	11	30,2
	Cobalamina sérica disminuida	54	79,4	69,8	89
	Proteinuria	48	70,5	59,8	81,4
	Anemia megaloblástica	45	66,1	54,9	77,4
	Cambios megaloblásticos en biopsia de medula ósea	29	42,6	30,9	54,4
Características terapéuticas	Cianocobalamina IM	53	77,9	68,1	87,8
	Transfusiones	12	17,6	8,6	26,7
	Cianocobalamina VO	8	11,8	4,1	19,4
	Neuraminidasa	4	5,9	0,3	11,5
	Ácido fólico	3	4,4	0,5	9,3
	Sulfato ferroso	1	1,5	1,4	4,3

Discusión

Antiguamente, el acceso a las pruebas genéticas era limitado, de difícil alcance y las ayudas moleculares no eran utilizadas de manera frecuente en la atención de estos pacientes por lo que esta enfermedad muy probablemente fue subdiagnosticada. El SIG se detecta con mayor frecuencia en la población juvenil, como lo afirman Gräsbeck R.⁽¹²⁾ y Whitehead M.⁽¹³⁾. Se observó que el sexo con mayor predisposición para esta patología es el femenino (54%)^(1, 3).

Un antecedente de importancia fue la consanguinidad entre padres con un 26,5%; este hecho avala lo reportado por otros autores, quienes también afirman que la consanguinidad es un antecedente que se presenta con frecuencia en estos pacientes^(4, 5, 14). Las manifestaciones clínicas de esta patología son diversas y pueden confundirse con otras patologías como enfermedad celiaca y parasitosis^(3, 7), no obstante, se encontró una tendencia hacia tres manifestaciones principales: Deficiencia de vitamina B12 (79,4%), anemia megaloblástica (66,2%) y proteinuria sin afección renal (70,6%)^(16 - 20).

En la actualidad un paciente con la tríada clínica requiere ampliar el estudio de la anemia perniciosa mediante el Test de Schilling, sin embargo, la confirmación se realiza con la secuenciación de los genes CUBN y AMN^(21 - 23). El tratamiento para el SIG se basa en la suplementación con vitamina B12 (cianocobalamina)^(24, 25).

Otras complicaciones secundarias que pueden aparecer son retardo en el crecimiento, síndrome de mala absorción y ataxia^(26 - 37), por lo cual, en el caso de estos signos y síntomas, debería considerarse este diagnóstico para evitar retrasos terapéuticos, mejorar el pronóstico del paciente y disminuir las secuelas del mismo.

Se puede concluir que esta es una patología de baja prevalencia, que se detecta con mayor frecuencia en la primera década de la vida en relación a su asociación genética que genera síntomas de deficiencia de vitamina B12 tempranamente, con un predominio hacia el sexo femenino. Adicionalmente, se confirmó la prevalencia de la disminución de la vitamina B12 en plasma en esta patología y que puede predisponer a otras alteraciones como ataxia y retraso en el crecimiento, sin embargo, el diagnóstico requiere de estudios genéticos que confirmen la alteración de los genes CUBN o AMN, donde el tratamiento en específico se basa en la reposición del micronutriente deficiente.

Conflictos de interés

Los autores declaran que presentan conflicto de interés.

Financiación

Propia de los autores.

Bibliografía

1. Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(4):686–705.
2. Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, et al. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep* 2018;8(1).
3. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*. 2013;95(5):1002–7.
4. Storm T, Zeitz C, Cases O, Amsellem S, Verroust PJ, Madsen M, et al. Detailed investigations of proximal tubular function in Imerslund-Gräsbeck syndrome. *BMC Med Genet*. 2013;14(1):111.
5. Tanner SM, Sturm AC, Baack EC, Liyanarachchi S, de la Chapelle A. Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):56.
6. Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C (1):33–44.
7. Gräsbeck R. Hooked to vitamin B12 since 1955: a historical perspective. *Biochimie*. 2013;95(5):970–5.
8. Beech CM, Liyanarachchi S, Shah NP, Sturm AC, Sadiq MF, de la Chapelle A, et al. Ancient founder mutation is responsible for Imerslund-Gräsbeck Syndrome among diverse ethnicities. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):74.
9. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 9 Imerslund-Grasbeck syndrome (Juvenile pernicious anaemia). *Oral Dis*. 2010;16(2):219–20.
10. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood*. 2004;103(5):1573–9.
11. Namour F, Dobrowoljski G, Chery C, Audonnet S, Feillet F, Sperl W, et al. Luminal expression of cubilin is impaired in Imerslund-Grasbeck syndrome with compound AMN mutations in intron 3 and exon 7. *Haematologica*. 2011;96(11):1715–9.

12. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):17.
13. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol.* 2006;134(2):125–36.
14. Nielsen R, Christensen EI. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):813–22.
15. Bor MV, Cetin M, Aytaç S, Altay C, Nexo E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. *Clin Chem.* 2005;51(11):2151–5.
16. Larsen C, Etzerodt A, Madsen M, Skjødt K, Moestrup SK, Andersen CBF. Structural assembly of the megadalton-sized receptor for intestinal vitamin B12 uptake and kidney protein reabsorption. *Nat Commun.* 2018;9(1):5204.
17. Arunath V, Hoole TJ, Rathnasri A, Muthukumarana O, Kumarasiri IM, Liyanage ND, et al. A child with Imerslund-Gräsbeck syndrome concealed by co-existing α -thalassaemia presenting with subacute combined degeneration of the spinal cord: a case report. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):41.
18. Watkins D, Rosenblatt DS. Immunodeficiency and inborn disorders of vitamin B12 and folate metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(4):241–6.
19. Gurlek Gokcebay D, Akpinar Tekgunduz S, Cavdarli B. Imerslund-Gräsbeck Syndrome presenting with microangiopathic hemolytic anemia in a child. *Eur J Med Genet.* 2020;63(6):103880.
20. Bargehr C, Crazzolaro R. Cabot rings and other peripheral blood features of Imerslund-Gräsbeck syndrome. *Br J Haematol.* 2020;191(1):11.
21. Pacitto A, Prontera P, Stangoni G, Stefanelli M, Ceppi S, Cerri C, et al. Imerslund-Gräsbeck syndrome in an infant with a novel intronic variant in the AMN gene: A case report. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):527.
22. Montgomery E, Sayer JA, Baines LA, Hynes AM, Vega-Warner V, Johnson S, et al. Novel compound heterozygous mutations in AMN cause Imerslund-Gräsbeck syndrome in two half-sisters: a case report. *BMC Med Genet.* 2015;16(1):35.

23. Aparicio López C, de Lucas Collantes C, Jimenez F, Antón Martín P. Síndrome de Imlerslund-Gräsbeck: anemia megaloblástica con proteinuria. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(2): e62-3.
24. Shivbalan S, Srinath MV. Reversible skin hyperpigmentation in Imlerslund-Grasbeck syndrome. *Indian Pediatr*. 2013;50(10):973-4.
25. De Filippo G, Rendina D, Rocco V, Esposito T, Gianfrancesco F, Strazzullo P. Imlerslund-Gräsbeck syndrome in a 25-month-old Italian girl caused by a homozygous mutation in AMN. *Ital J Pediatr*. 2013;39(1):58.
26. Densupsoontorn N, Sanpakit K, Vijarnsorn C, Pattaragarn A, Kangwanpornsiri C, Jatutipsompol C, et al. Imlerslund-Gräsbeck syndrome: New mutation in amnionless: Imlerslund-Gräsbeck syndrome in Thailand. *Pediatr Int*. 2012;54(3): e19-21.
27. Boina Abdallah A, Ogier de Baulny H, Kozyraki R, Passemard S, Fenneteau O, Lebon S, et al. How can cobalamin injections be spaced in long-term therapy for inborn errors of vitamin B (12) absorption? *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):66-71.
28. Levin-Iaina N, Dinour D, Morduchowicz G, Ganon L, Holtzman EJ. Molecular study of proteinuria in patients treated with B₁₂ supplements: do not forget megaloblastic anemia type 1. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(2):c67-71.
29. Storm T, Emma F, Verroust PJ, Hertz JM, Nielsen R, Christensen EI. A patient with cubilin deficiency. *N Engl J Med*. 2011;364(1):89-91.
30. Choquet P, Levrat V, Pondarre C, Vianney C, Guffon N. Maladie d'Imlerslund-Gräsbeck. *Arch Pediatr*. 2009;16(12):1559-61.
31. Madhavan S, Vijayakumar M, Rajajee S, Nammalwar BR. Síndrome de Imlerslund-Grasbeck: asociación con diabetes mellitus. *Pediatra indio*. 2009 Marzo; 46(3):251-3. PMID: 19346573.
32. García Jiménez MC, Baldellou Vázquez A, Calvo Martín MT, Pérez-Lungmus G, López Pisón J. Déficit de cobalamina hereditario juvenil causado por mutaciones en el gen GIF [Hereditary juvenile cobalamin deficiency due to mutations in GIF gene]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Jul;69(1):56-8. Spanish. doi: 10.1157/13124221. PMID: 18620679.

33. Hauck FH, Tanner SM, Henker J, Laass MW. Imerslund-Gräsbeck syndrome in a 15-year-old German girl caused by compound heterozygous mutations in CUBN. *Eur J Pediatr*. 2008 Jun;167(6):671-5. doi: 10.1007/s00431-007-0571-3. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17668238.
34. Broides A, Yerushalmi B, Levy R, Hadad N, Kaplun N, Tanner SM, Chapelle Ade L, Levy J. Imerslund-Grasbeck syndrome associated with recurrent aphthous stomatitis and defective neutrophil function. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Nov;28(11):715-9. doi: 10.1097/01.mph.0000243656.25938.7b. PMID: 17114957.
35. Tanner SM, Li Z, Perko JD, Oner C, Cetin M, Altay C, Yurtsever Z, David KL, Faivre L, Ismail EA, Gräsbeck R, de la Chapelle A. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4130-3. doi: 10.1073/pnas.0500517102. Epub 2005 Feb 28. PMID: 15738392; PMCID: PMC554821.
36. Eitenschenck L, Armari-Alla C, Plantaz D, Pagnier A, Ducros V. Décompensation tardive d'une maladie d'Imerslund-Grasbeck [Belated decompensation of an Imerslund-Grasbeck disease]. *Arch Pediatr*. 2005 Dec;12(12):1729-31. French. doi: 10.1016/j.arcped.2005.09.011. Epub 2005 Nov 8. PMID: 16289772.
37. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:62-81. doi: 10.1182/asheducation-2003.1.62. PMID: 14633777.