

Síndrome de Imerslund-Gräsbeck: caso clínico

Imerslund-Gräsbeck Syndrome: Clinical Case

Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez,^{1*}  Edwar J. Rozo-Ortiz,²  Camila Andrea Acosta-P.,³  Javier O. Barón,⁴ 
Mariana Siachoque-Morantes.⁵ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Vargas-Rodríguez LJ, Rozo-Ortiz EJ, Acosta-P. CA, Barón JO, Siachoque-Morantes M. Síndrome de Imerslund-Gräsbeck: caso clínico. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(3):352-354. <https://doi.org/10.22516/25007440.933>

¹ Médico general, docente, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

² Especialista en medicina interna. Médico internista, Hospital Regional de Chiquinquirá. Chiquinquirá, Colombia.

³ Médico general, investigador, Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Tunja, Colombia.

⁴ Médico, especialista en Medicina Interna, Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Tunja, Colombia.

⁵ Médica, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

*Correspondencia: Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez. lejovaro@gmail.com

Fecha recibido: 29/06/2022

Fecha aceptado: 07/09/2022



Resumen

Introducción: el síndrome de Imerslund-Gräsbeck es un trastorno congénito infrecuente caracterizado por disminución de la vitamina B₁₂, anemia megaloblástica y proteinuria. **Caso clínico:** mujer de 58 años de edad con cuatro episodios de movimientos tónicos generalizados cuyos paraclínicos mostraban deficiencia de cianocobalamina, por lo que en el interrogatorio se reportaba la presencia de alteraciones en la marcha y síndrome constitucional que requería ampliar los estudios. Los exámenes de extensión confirmaron el síndrome de Imerslund-Gräsbeck tipo 1, de modo que se decidió continuar el manejo con cianocobalamina y valoración con nutrición, con lo que se obtuvo una adecuada evolución y se decidió dar egreso a la paciente. **Conclusión:** esta patología tiene una baja prevalencia y afecta principalmente a la primera década de la vida, tiene predilección por el sexo femenino y se caracteriza por una disminución de la vitamina B₁₂, que puede predisponer a otras alteraciones como ataxia y retraso en el crecimiento.

Palabras clave

Síndrome de Imerslund-Gräsbeck, anemia megaloblástica recesiva, proteinuria, Vitamina B₁₂, cobalamina.

Abstract

Introduction: Imerslund-Gräsbeck syndrome (IGS) is a rare congenital disorder characterized by decreased vitamin B₁₂, megaloblastic anemia, and proteinuria. **Clinical case:** A 58-year-old woman with four episodes of generalized tonic movements whose paraclinical findings showed cyanocobalamin deficiency. The presence of gait disturbances and constitutional syndrome was reported upon questioning, which required further investigation. The extension tests confirmed type 1 IGS, so it was decided to continue the cyanocobalamin management and nutrition evaluation, with which an adequate evolution was achieved. The patient was eventually discharged. **Conclusion:** This pathology is low prevalence and mainly affects the first decade of life. It prefers the female sex and is characterized by a decrease in vitamin B₁₂, which can predispose to other disorders such as ataxia and growth retardation.

Keywords

Imerslund-Gräsbeck syndrome, recessive megaloblastic anemia, proteinuria, vitamin B₁₂, cobalamin.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Imerslund-Gräsbeck es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva⁽¹⁻³⁾, caracterizada por una mala absorción de vitamina B₁₂⁽⁴⁾ que se manifiesta con

anemia megaloblástica⁽⁵⁾ y proteinuria sin afectación de la función renal, puesto que el receptor es idéntico a la cubilina, que también se une a la albúmina y otras proteínas; por tanto, participa en la reabsorción tubular de proteínas de la orina⁽³⁻⁶⁾. Se debe considerar este diagnóstico cuando

las 3 características típicas están presentes: anemia macrocítica, niveles bajos de vitamina B₁₂ en suero y proteinuria en ausencia de enfermedad renal⁽⁷⁻⁹⁾.

Esta patología se produce por una mutación del gen *cubilina* (*CUBN*) en el cromosoma 10 o del gen *amnionless* (*AMN*) en el cromosoma 14, que condicionan un defecto en el receptor del complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco del enterocito ileal^(5,10,11). El objetivo del presente manuscrito es presentar el caso de un paciente con síndrome de Imerslund-Gräsbeck.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 58 años de edad quien fue llevada en ambulancia a urgencias por presentar cuatro episodios de movimientos tónicos generalizados de duración desconocida acompañados de relajación de esfínteres, supraversion de la mirada, sin recuperación del estado de conciencia en los períodos interictales. La crisis fue controlada con midazolam 2 mg. El acompañante refería que era la primera vez que presentaba dicho cuadro; sin embargo, considerada relevante informar que el paciente en el último mes perdió 10 kg. Dentro de los antecedentes comentaba que tenía un diagnóstico de depresión y enfermedad de Parkinson atípico tipo AMS en manejo con quetiapina, escitalopram, levodopa, carbidopa y clonazepam (finalizada una semana antes del cuadro).

En el examen físico se encontraba con signos vitales normales, estado de alerta, orientada, colaboradora, con afecto eutímico, bradipsíquica, bradilálica sin ideas de muerte ni ideas delirantes, sin alteración de pares craneales con marcha independiente y una grave alteración del equilibrio, marcha atáxica con limitación en el arco de movimientos de grandes articulaciones de las extremidades asociado al movimiento de contar monedas en reposo. Se realizaron paraclínicos que resultaron normales, por lo que, ante estos hallazgos, se sospechó que la paciente estaba presentando un primer episodio convulsivo secundario a la abstinencia por benzodiazepinas; sin embargo, llamaba la atención la deficiencia de cianocobalamina, las alteraciones en la marcha y el síndrome constitucional, que requería ampliar estudios.

Se realizaron exámenes de extensión que incluían una gastroduodenoscopia que reportó pangastritis crónica atrófica sin presencia de *Helicobacter pylori*, una colonoscopia que estaba dentro de la normalidad y un examen de sangre oculta en heces negativo. El estudio genético de secuenciación exómic individual reportó la alteración del gen *CUBN*, compatible con síndrome de Imerslund-Gräsbeck tipo 1, de esta forma se decide continuar el manejo con cianocobalamina y valoración por nutrición, con lo que se obtuvo una adecuada evolución y se decidió dar egreso a la paciente.

DISCUSIÓN

El síndrome de Imerslund-Gräsbeck, también conocido como *anemia megaloblástica juvenil* o *anemia megaloblástica hereditaria*, es un síndrome en el cual se evidencia de manera concreta como característica representativa la deficiencia de vitamina B₁₂, además de anemia megaloblástica y proteinuria⁽¹²⁾. Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia hacia la región europea, con una incidencia de 5 por cada millón de personas en países escandinavos⁽¹³⁾.

El cuadro clínico se caracteriza por deficiencia de vitamina B₁₂, anemia megaloblástica y proteinuria sin afectación renal como efecto secundario a esta deficiencia; también se pueden encontrar signos como palpitaciones, sudoración, mareo e insuficiencia cardíaca de instauración lenta⁽¹³⁾, y algunos pueden presentar anomalías anatómicas del tracto urinario, manifestaciones neurológicas y retraso en el crecimiento⁽¹⁴⁾. Entre las alteraciones digestivas se destacan la anorexia, diarrea, estomatitis angular, lengua lisa depapilada, dolorosa al tacto y de color rojo intenso, denominada *glositis de Hunter*⁽⁹⁾.

Para el diagnóstico, inicialmente y a manera de orientación se realizan pruebas como los niveles séricos de vitamina B₁₂⁽¹⁾, los cuales se van a presentar disminuidos y se asocian con anemia macrocítica. Por otro lado, se podrían evaluar el nivel de anticuerpos antifactor intrínseco, anticuerpos anticélulas parietales y el nivel de gastrina⁽¹⁾; sin embargo, el estudio genético confirma el diagnóstico de esta entidad patológica^(13,14).

El tratamiento está dado por terapia de suplementación con vitamina B₁₂ y sus dosis se ajustan, según el paciente, en pediátricos con dosis de 1 mg/día por 3 días y luego una vez al mes, mientras que en adultos la terapia de suplementación se realiza iniciando con dosis diarias de 1 mg administradas de manera intramuscular durante una semana, luego se continúa con inyecciones administradas cada semana durante 4 semanas, y luego, durante un mes; en caso de que se administre por vía oral, la dosis recomendada es de 1 a 2 mg día⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

CONCLUSIÓN

Esta patología es de baja prevalencia y se identifica con mayor frecuencia en edades tempranas (menores de 10 años); sin embargo, existen pacientes que pueden llegar a edades avanzadas. La tríada característica de estos pacientes se da por deficiencia de vitamina B₁₂ con anemia macrocítica, síntomas neurológicos en los pacientes mayores y proteinuria sin afectación renal, por lo que requiere de una sospecha previa y confirmación mediante el estudio genético. El manejo se basa en la suplementación con cianocobalamina.

REFERENCIAS

- Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):686-705. <https://doi.org/10.1002/jimd.12012>
- 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):2351. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20731-4>
- Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*. 2013;95(5):1002-7. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.11.004>
- 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-111>
- 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;7:56. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-56>
- Watkins D, Rosenblatt DS. Inborn errors of cobalamin absorption and metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157C(1):33-44. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30288>
- Gräsbeck R. Hooked to vitamin B12 since 1955: a historical perspective. *Biochimie*. 2013;95(5):970-5. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.12.007>
- 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;6:74. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-74>
- Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 9 Imerslund-Grasbeck syndrome (Juvenile pernicious anaemia). *Oral Dis*. 2010;16(2):219-20. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01541.x>
- 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2852>
- Namour F, Dobrovolski 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. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.043984>
- Means RT, Fairfield KM. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies [Internet]. Uptodate.com. [consultado el 19 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies?search=Imerslund&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1#H618258678
- Elshinawy M, Gao HH, Al-Nabhani DM, Al-Thihli KA. Clinical and molecular characteristics of imerslund-gräsbeck syndrome: First report of a novel Frameshift variant in Exon 11 of AMN gene. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(5):1009-15. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13473>
- Eslamiyeh H. Acute cerebellar ataxia as the first manifestation of Imerslund-Gräsbeck syndrome. *Iran J Child Neurol*. 2021;15(4):105-8. <http://doi.org/10.22037/ijcn.v15i4.27482>
- Choquet P, Levrat V, Pondarre C, Vianney C, Guffon N. Maladie d'Imerslund-Gräsbeck. *Arch Pediatr*. 2009;16(12):1559-61. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.09.010>
- Ganiele M. Suplementación de vitamina b12 en pacientes con déficit crónico. *Evid Act Pract Ambul*. 2011;14(4):158-9. <https://doi.org/10.51987/evidencia.v14i4.6057>
- 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-Gräsbeck: revisión sistemática de casos clínicos. *CES Med [Internet]*. 2022;36(3):26-37. <https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.6781>