

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

SÍNDROME DE IMERSLUND-GRÄSBECK

**Autor**

Andrés Naranjo Coello

**Curso & Paralelo**

4to "A"

**Asignatura**

Fisiopatología

**Fecha**

10/12/2017

Manta- Manabí - Ecuador



# ÍNDICE

1. Introducción .....	3
2. Desarrollo .....	5
2.1. Fisiología de la Absorción de Cobalamina .....	5
2.2. Fisiopatología .....	6
2.3. Genética .....	7
2.4. Manifestaciones Clínicas .....	8
2.5. Diagnóstico .....	9
2.6. Tratamiento .....	11
3. Conclusión .....	12
4. Bibliografía .....	14

## 1. Introducción

“El síndrome de Imerslund-Gräsbeck (IGS) es un trastorno autosómico recesivo raro caracterizado por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) debido a la malabsorción selectiva de esta vitamina y que generalmente resulta en anemia megaloblástica que aparece en la infancia (pero no inmediatamente después del nacimiento) y que responde a terapia parenteral de vitamina B<sub>12</sub>. La proteinuria leve es frecuente pero no siempre está presente. Los síntomas neurológicos típicos de la deficiencia de cobalamina han sido reportados pero rara vez son pronunciados” (Gräsbeck, R. 2006).

El síndrome fue descrito por primera vez en Finlandia y Noruega, donde aproximadamente 1 de cada 200,000 personas presenta la patología. Esta causado por un fallo en el receptor del complejo del factor intrínseco de la vitamina B<sub>12</sub> del enterocito ileal. Mayoritariamente, el fundamento molecular de la malabsorción selectiva y la proteinuria ocasiona mutación en uno de dos genes, el gen cubilina (CUBN) presente en el cromosoma 10; o amnionless (AMN) situado en el cromosoma 14. Las dos proteínas son integrantes del receptor intestinal de la vitamina B<sub>12</sub> - complejo de factor intrínseco y el receptor que intercede la reabsorción tubular de proteína de la orina primaria. El tratamiento se basa en la administración de vitamina B<sub>12</sub> de por vida, con este sistema, los pacientes logran estar sanos durante décadas; sin embargo, la proteinuria continua.

Este ensayo está orientado a conocer el origen del síndrome, es decir las causas; la fisiopatología, y los métodos de diagnóstico y los posibles tratamientos frente al síndrome para lograr una mejor calidad de vida de los pacientes que padecen esta rara enfermedad.

## Introduction

"Imerslund-Gräsbeck syndrome (IGS) is a rare autosomal recessive disorder characterized by deficiency of vitamin B 12 (cobalamin) due to the selective malabsorption of this vitamin and which generally results in megaloblastic anemia that appears in childhood (but not immediately after birth) and responds to parenteral vitamin B 12 therapy. Mild proteinuria is common but not always present. The typical neurological symptoms of cobalamin deficiency have been reported but are rarely pronounced "(Gräsbeck, R. 2006).

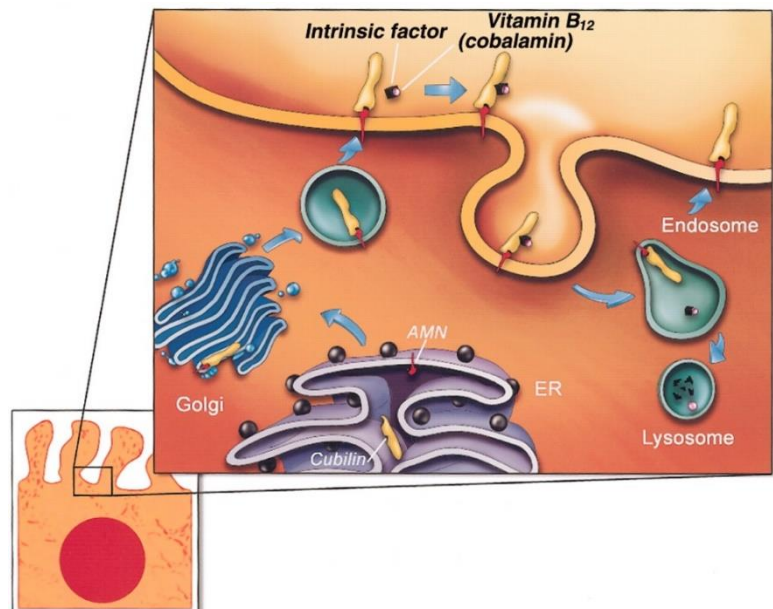
The syndrome was first described in Finland and Norway, where about 1 in 200,000 people have the disease. It is caused by a failure of the intrinsic factor B12 receptor complex of the ileal enterocyte. For the most part, the molecular basis of selective malabsorption and proteinuria causes mutation in one of two genes, the cubilin gene (CUBN) present on chromosome 10; or amnionless (AMN) located on chromosome 14. The two proteins are integral to the intestinal receptor of vitamin B 12 - intrinsic factor complex and the receptor interceding tubular reabsorption of protein from primary urine. The treatment is based on the administration of vitamin B 12 for life, with this system, patients manage to be healthy for decades; however, proteinuria continues.

This essay is oriented to know the origin of the syndrome, that is, the causes; the pathophysiology, and the diagnostic methods and possible treatments for the syndrome to achieve a better quality of life for patients suffering from this rare disease.

## 2. Desarrollo

### 2.1. Fisiología de la Absorción de Cobalamina

La absorción intestinal de cobalamina conlleva varios pasos y una interrupción en cualquiera de ellos puede ocasionar malabsorción de cobalamina que da como resultado la deficiencia de cobalamina. Fisiológicamente, en el estómago la vitamina B<sub>12</sub> se libera de los alimentos por digestión péptica y luego se une a la glicoproteína haptocorrina, también denominada proteína R o cobalofilina, que se encuentra presente en los leucocitos, la saliva y otras secreciones. “Cuando los complejos proteína R- vitamina B<sub>12</sub> pasan al duodeno, son expuestos a las proteasas pancreáticas, al pH alcalino del intestino, la proteína R es degradada y la vitamina B<sub>12</sub> es liberada del complejo y se une al Factor Intrínseco para formar el complejo vitamina B<sub>12</sub>-FI” (Forrellat 1999). El complejo vitamina B<sub>12</sub>-FI resultante se une a un receptor en el íleon en presencia de iones de calcio. Posteriormente, el complejo se internaliza por endocitosis, la vitamina es liberada y transferida a una glicoproteína transportadora llamada a transcobalamina o transcobalamina II, la cual es sintetizada en el intestino y en otros lugares, y que se encarga de su distribución a los tejidos y a los hematíes, para luego pasar al sistema portal. Por lo tanto, desde la sangre, el complejo transcobalamina-cobalamina libera la vitamina hacia los tejidos uniéndose a receptores específicos. La deficiencia de transcobalamina produce un desarrollo acelerado de anemia megaloblástica después del nacimiento; y también la incapacidad de absorber cobalamina del intestino.



## 2.2. Fisiopatología

Como ya se mencionó anteriormente, el síndrome de Imerslund-Gräsbeck es ocasionado por una incompetencia selectiva para transportar vitamina B<sub>12</sub> a través de la pared del intestino delgado, no está vinculado con la deficiencia de factor intrínseco gástrico. En teoría, un estado similar podría ser causado por fallo en el funcionamiento de cualquier componente en el proceso que traslada la vitamina unida al factor intrínseco al transportador de cobalamina en la sangre, en la luz del íleon, la transcobalamina. El nombre, malabsorción selectiva de vitamina B<sub>12</sub> con proteinuria se utilizó para describir el estado cuando se informó en Finlandia en 1960. Una condición similar se describió simultáneamente en Noruega por Olga Imerslund con el nombre anemia megaloblástica crónica idiopática en niños. Cinco de los diez casos en noruega presentaban anomalías congénitas del tracto urinario. Las pruebas de absorción con vitamina B<sub>12</sub> radiactiva revelaron ulteriormente que el fallo básico en estos casos era también una carencia de absorción de cobalamina específica. Estudios recientes de las dos poblaciones revelo mutaciones en dos genes distintos, el gen cubilin o CUBN; y el gen amnionless o AMN.

“Desde el punto de vista renal, en cambio, las cosas no están claras. No se ha encontrado correlación entre las alteraciones morfológicas que presentan y el grado de proteinuria y no se vislumbra explicación patogénica para esta” (Bravo 1981). A pesar de esto, mayoritariamente los estudios se han realizado únicamente con microscopía óptica, por lo cual las observaciones con microscopía electrónica evidencian un enfoque distinto que permite plantear una hipótesis patogénica de la proteinuria en el síndrome de Imerslund. Generalmente, la afección renal en el IGS se presenta clínicamente sólo por proteinuria leve o moderada, que no es mayor de 60 mg/100 ml en muestras aisladas. Por lo tanto pruebas funcionales como el clearance de creatinina y creatininemia endógena, nitrógeno ureico, se conservan valores normales. La proteinuria en el IGS como en cualquier otra patología renal, teóricamente podría ser producto de tres circunstancias diferentes, puede que tenga origen glomerular; producto de una sobrecarga; o de origen tubular.

### 2.3. Genética

El gen cubilin [CUBN] y el gen amnionless [AMN], codifican respectivamente, las subunidades cubilina y sin amnios presentes en el receptor del factor intrínseco de cobalamina de la mucosa del íleo. El gen CUBN está ubicado en el cromosoma 10 y el gen AMN está presente en el cromosoma 14. El complejo de unión cubilin-amnionless es considerado indispensable para la absorción de cobalamina en el intestino y la reabsorción de proteína renal. Se estima que el gen amnionless se asocia a la región amino-terminal de la cubilina y preside la localización subcelular, así como también endocitosis de la cubilina con su ligando. Por lo tanto si se produce una mutación en los dos alelos que afectan a alguna de las dos proteínas, se desarrolla en IGS.



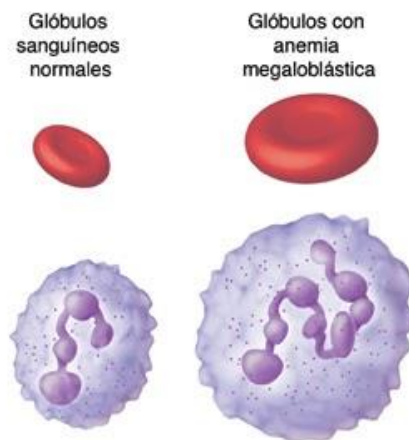
Presentación esquemática de los genes **CUBN / AMN** y productos de traducción. Las mutaciones sin sentido CUBN están indicadas por una estrella y una estrella encerrada, respectivamente. La nueva mutación de AMN y las mutaciones de inserción / delección se indican mediante una barra cerrada y X, respectivamente, y la mutación fundadora AMN descrita anteriormente por una punta de flecha.

Se puede confundir la identificación, de los genes y de las moléculas causantes, en casos posibles de IGS, ya que existe la probabilidad de que la patología sea producto de algún defecto en el gen del factor intrínseco gástrico. Por ende, estos casos no pueden ser catalogados como IGS y corresponden a otro tipo de síndromes asociados con la deficiencia de vitamina B12, particularmente la anemia perniciosa.

## 2.4. Manifestaciones Clínicas

La edad del individuo al momento del diagnóstico fluctúa de pocos meses a unos catorce años. Los pacientes pueden referir síntomas no específicos, tales como, ausencia de crecimiento y desarrollo, presencia de infecciones gastrointestinales o respiratorias recurrentes, palidez y fatiga, anemia y/o proteinuria. Los familiares cercanos en ocasiones pueden evidenciar manifestaciones clínicas similares.

La anemia megaloblástica es producto de la insuficiencia de las células hematopoyéticas para dividirse, debido al déficit de replicación del ADN. Todas las células en proceso de división se ven alteradas, mayoritariamente las de replicación rápida, como las células de la mucosa y la esperma. Inicialmente, la anemia no representa un signo certero de déficit de cobalamina, que únicamente podría manifestarse como una patología neurológica y probablemente de otras maneras como infecciones prolongadas, ambliopía, etc.



Cada vez se evidencian más pruebas de que el déficit subclínico de cobalamina colabora con el desarrollo de la aterosclerosis, la demencia y la osteoporosis, con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada; a pesar de eso la mayoría de pacientes con IGS presentan anemia megaloblástica típica, quizás exceptuando los pacientes detectados mediante el examen de los familiares de los casos diagnosticados.

La proteinuria a menudo, pero no siempre, acompaña a IGS. Un estudio realizado a 13 pacientes finlandeses evidenció que la proteinuria moderada o claramente evidente se encontraba presente en seis de los sujetos; la proteinuria no era ni glomerular ni tubular.



En pacientes tratados correctamente, la proteinuria se mantuvo a lo largo de los años sin cambios particulares y la función renal no se vio afectada. En algunos de los casos, se presentaron anomalías congénitas del tracto urinario como uréteres dobles o riñón en herradura; pero en casos recientes dichas anomalías no se han presentado.

Se ha advertido de la asociación de IGS con varias patologías congénitas como la beta-talasemia, dolicocefalia, deleción cromosómica; pero al parecer no tienen relación con IGS.

## 2.5. Diagnóstico

El punto inicial en la clínica, es la detección de anemia macrocítica y / o megaloblástica y además posiblemente proteinuria, cuando se somete al paciente a pruebas de laboratorio. Varios factores y mecanismos patogénicos pueden provocar anemia, pero la mayoría es causada por deficiencias de folato y cobalamina. El déficit de folato es frecuente en los países en desarrollo, generalmente la deficiencia de cobalamina ocasiona algunos síntomas neurológicos o psiquiátricos. Distintas pruebas de laboratorio son eficaces para diagnosticar y diferenciar la deficiencia entre folato y vitamina B12. Hay varias causas importantes de deficiencia de vitamina B 12. El contacto con óxido nitroso provoca déficit de cobalamina ya que destruye las coenzimas de cobalamina. Una dieta vegetariana puede originar deficiencia de cobalamina debido a la carencia de vitamina B12 de las plantas. Como ya sabemos una causa frecuente de falta de cobalamina es la absorción incorrecta de vitamina B 12; por ende es indispensable examinar la morfología y la función gastrointestinal.

El diagnóstico de las anemias macrocítica y megaloblástica se realiza mediante exámenes en sangre periférica y médula ósea, donde se evidencia hemoglobina disminuida, pancitopenia, incremento del tamaño de los eritrocitos indicado por la hemoglobina corpuscular elevada (MCH) y los índices del volumen corpuscular medio (MCV) además de cambios morfológicos típicos en glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y sus precursores. Para descartar afecciones malignas y de otro tipo que pueden asemejar a la anemia megaloblástica es de mucha ayuda el mielograma.

Frecuentemente podemos diferenciar entre las deficiencia de cobalamina o de folato realizando un ensayo de la cobalamina y el folato séricos totales. También, es de gran ayuda una prueba con cobalamina o algunos microgramos de ácido fólico, si se evidencia una respuesta positiva bien definida es diagnóstica. Las pruebas utilizadas con frecuencia son, la determinación de las concentraciones totales de vitamina B 12 en suero sanguíneo o de la vitamina unida a la transcobalamina. Las mediciones de los metabolitos metilmalonato y homocisteína también se utilizan, debido a que el metilmalonato se acumula ante el déficit de cobalamina, pero no en la deficiencia de ácido fólico.

Una vez que ya se ha diagnosticado la anemia, el siguiente paso es definir la causa; el factor de predominio del déficit de cobalamina es la absorción insuficiente. Como es el caso de la anemia perniciosa genuina, estos pacientes no pueden secretar factor intrínseco gástrico a causa de una gastritis atrófica, acompañada de la presencia de anticuerpos que afectan las células parietales y el factor intrínseco gástrico. En el jugo gástrico también puede medirse el factor intrínseco y puede evidenciarse que falta, a veces congénitamente. Hace poco tiempo, un examen rutinario para estudiar a los pacientes con anemia megaloblástica eran los exámenes de absorción con cobalamina marcada con radiocobalto. La técnica más común fue la de excreción urinaria de Schilling, donde primero se administraba 1 µg de radiocobalamina por vía oral, luego se aplicaba una inyección parenteral de 1 mg de cobalamina no radioactiva. Una gran cantidad de esta dosis no puede ser retenida y es excretada en la orina junto con la radiactividad, cuyo porcentaje indica la cantidad de radiocobalamina que ha sido absorbida por el intestino. Como resultado tenemos que si la radioactividad urinaria es débil, posiblemente la cobalamina se absorba en poca cantidad. En estos casos, la prueba es repetida administrando un factor intrínseco con la dosis de prueba. Si esta nueva prueba demuestra aumento en la absorción y excreción de radioactividad, se deduce que el origen de la malabsorción de cobalamina es la deficiencia de factor intrínseco, por ende, el individuo padece anemia perniciosa. Existe un método diagnóstico prácticamente nuevo que se ha implementado con notoriedad en el diagnóstico de IGS; como es sabido, después de la ingestión oral, la absorción intestinal de vitamina B12 se ve reflejada con un aumento en los niveles séricos de la vitamina unida a la transcobalamina u holo-TC. En primer lugar, se aplica una dosis común de cobalamina no radiactiva, si no se

evidencia un incremento notable en el nivel de holo-TC, la prueba se repetirá, pero ahora se administrara la vitamina junto con el factor intrínseco. Si existe deficiencia en el factor intrínseco, la holo-TC se elevará, mientras que si existe malabsorción, no se observara dicho aumento. Los exámenes de absorción de vitamina B12 y los ensayos del factor intrínseco no suelen estar disponibles; el inconveniente más relevante ha sido diferenciar entre IGS y deficiencia intrínseca de factor; por tal motivo, se ha optado realizar análisis molecular de los genes CUBN, AMN y factor intrínseco gástrico.

La proteinuria suele ser muy característica de IGS, siempre y cuando esté presente; a pesar de que la incidencia suele ser menor de lo se sospecha; en un estudio realizado a 13 pacientes con deficiencia de cubilina, se evidencio proteinuria en solo seis sujetos. En los individuos con proteinuria, la eliminación de proteína total, albúmina y, en menor cantidad, transferrina aumentaron.

Cuando existen hallazgos contundentes para suponer que el paciente padece IGS, el análisis mutacional de los genes apropiados es una forma nueva y directa de diagnóstico. Si este diagnóstico molecular no está a disposición, se debe optar por la serie de radiovitamina B12 o por otras pruebas mencionadas con anterioridad.

## 2.6. Tratamiento

Consiste en administrar vitamina B12 de forma parenteral. En primer lugar, debemos corregir el déficit con inyecciones intramusculares de cobalamina, en dosis de 1mg/día de hidroxicobalamina, por diez días; posteriormente es recomendado que las inyecciones se repitan una vez por mes de por vida. Como ya es conocido que la deficiencia de cobalamina puede coadyuvar al origen de arterioesclerosis, demencia y osteoporosis, es recomendado que los individuos reciban dosis mayores para prevenir dichas patologías.

La proteinuria que acompaña al IGS presenta un patrón tubular y glomerular, a causa de la ausencia de receptor que interviene en la absorción de las diferentes proteínas de la orina primaria. Se ha practicado biopsia renal a varios pacientes, y no se ha encontrado anomalías histológicas, la función de los riñones es normal al realizar el diagnóstico y al parecer no se agrava con el tiempo.

El tratamiento oral se fundamenta en el hallazgo de que ante la administración de dosis altas de vitamina B12 por vía oral, se absorbe la cantidad suficiente, a pesar de que exista ausencia de factor intrínseco. El tratamiento de IGS con administración 1 mg de vitamina B 12, por vía oral con intervalos de 2 semanas.

Esta patología es rara, los primeros síntomas son inespecíficos y, básicamente, la deficiencia causaría graves daños, especialmente al cerebro. Por lo tanto el diagnóstico precoz es fundamental.

### 3. Conclusión

El síndrome de Imerslund-Gräsbeck es una patología poco común, originada por una anomalía recesiva autosómica que se caracteriza por malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>, por ser de origen genético, esta enfermedad no tiene cura, el tratamiento es para evitar los síntomas en el paciente.

La anomalía puede producirse en los genes cubilin y amnionless, estos genes codifican proteínas indispensables del factor intrínseco de cobalamina en el íleo, la identificación se puede confundir con anomalías en el gen del factor intrínseco gástrico, que también producen deficiencia de vitamina B12.

Las características clínicas que predominan en este síndrome son, anemia macrocítica o megaloblástica y proteinuria leve, los pacientes pueden referir síntomas inespecíficos como falta de crecimiento y desarrollo, recurrencia marcada de infecciones gastrointestinales o respiratorias, palidez y fatiga; la vitamina B12 es un cofactor indispensable para la maduración de los eritrocitos, por ende si existe déficit de absorción, se producirá anemia.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de la anemia ya sea macrocítica o megaloblástica, junto con la presencia de proteinuria; primero se diagnostica la anemia, se diferenciar si es por deficiencia de folato o de cobalamina; si se comprueba que la anemia es debido al déficit de cobalamina, hay que encontrar la causa que ocasiona la deficiencia de la vitamina descartando que sea producto del contacto con óxido nitroso o por tener una dieta vegetariana.

Como ya se mencionó anteriormente este síndrome no tiene cura por tener origen congénito, el tratamiento se basa en la reposición de cobalamina, primero se lo realiza vía parenteral hasta compensar el déficit, y luego debe administrarse vitamina B12 de por vida para mantener el nivel normal de cobalamina.

## 4. Bibliografía

- GRÄSBECK, R.  
2006 Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B 12 malabsorption with proteinuria). Orphanet journal of rare diseases. (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-1-17>)
- STORM, T., ZEITZ, C., CASES, O., AMSELLEM, S., VERRAUST, P. J., MADSEN, M., BENOIST, J., PASSEMARD, S., LEBON, S., JØNSSON, I. M., EMMA, F., KOLDSØ, H., HERTZ, J. M., NIELSEN, R., CHRISTENSEN, E. I. Y KOZYRAKI, R.  
2013. "Detailed Investigations Of Proximal Tubular Function In Imerslund-Gräsbeck Syndrome." (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826550/>)
- FORRELLAT, M., GÓMIS, I., GAUTIER DU DÉFAIX, H.  
1999 Vitamina B<sub>12</sub>: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia ([http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02891999000300001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300001))
- APARICIO LÓPEZ, C., DE LUCAS COLLANTES, C., JIMÉNEZ, F., & ANTÓN MARTÍN, P.  
2014 Síndrome de Imerslund-Gräsbeck: anemia megaloblástica con proteinuria. In Anales de Pediatría Vol. 80, No. 2, pp. e62-e63. (<http://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-37-articulo-sindrome-imerslund-grasbeck-anemia-megaloblastica-con-S1695403313002658?referer=buscador>)
- BRAVO, M., MUHLHAUSEN, G., MURRAY, G., & VON STOWASSER, V.  
1981 Estudios en Síndrome de anemia megaloblástica con proteinuria (Imerslund): Intento de una explicación patogénica. Revista chilena de pediatría, 52(2), 132-139. (<http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v52n2/art05.pdf>)