



CARTA AL EDITOR

Síndrome de Imlerslund-Gräsbeck: anemia megaloblástica con proteinuria[☆]

Imlerslund-Gräsbeck syndrome: Megaloblastic anaemia with proteinuria

Sr. Editor:

El síndrome de Imlerslund-Gräsbeck (SIG) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por una malabsorción selectiva de vitamina B₁₂ (cobalamina). Comienza durante la primera infancia, entre el año y los 5 años de edad, aunque puede diagnosticarse a edades más avanzadas¹. Se manifiesta generalmente como anemia megaloblástica que responde a tratamiento con vitamina B₁₂. Otras manifestaciones posibles son fallo de medro, infecciones y daño neurológico, y algunos casos asocian proteinuria sin afectación de la función renal.

Se debe considerar el diagnóstico de SIG cuando las 3 características típicas están presentes, como la anemia macrocítica, los niveles bajos de vitamina B₁₂ en suero y la proteinuria en ausencia de enfermedad renal.

Fue descrito por primera vez en 1960 por Imlerslund y Gräsbeck^{2,3}. 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^{4,5}.

Presentamos el caso de un niño afectado de este síndrome, con diagnóstico de sospecha clínico y confirmación genética con afectación del gen CUBN. Se trata de un varón de 10 años de edad, de origen colombiano, adoptado. Se desconocen los antecedentes familiares. Vive en España desde los 2 años. Ingresó en el servicio de Pediatría a los 3 años por un cuadro de vómitos y diarrea de un mes de evolución, con pérdida de peso. En la exploración física se objetivó palidez de mucosas, sin otros hallazgos patológicos. Peso 14,7 kg (P 25), talla 103 cm (P 50) y presión arterial 83/45 mmHg. En la analítica destacan: hematocrito 31%, hemoglobina 10,8 g/dl, velocidad corpuscular media 116,8 fL, reticulocitos 1,59%, bioquímica

Tabla 1 Analítica al ingreso y tras 6 años de seguimiento

	Al inicio	6 años de seguimiento
Hematíes (10E3/μl)	2,7 × 10 ⁶	4,52 × 10 ⁶
Hcto (%)	31	38,8
Hb (g/dl)	10,8	12,8
VCM (fl)	116,8	85,8
Hierro (μg/dl)	69	66
Ferritina (ng/ml)	28	30
Transferrina (mg/dl)	214	334,4
Capacidad fijación transferrina	301	471,5
Saturación transferrina (%)	34	14
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	123	284
Folatos (ng/ml)	9,96	13,5
Cr (mg/dl)	0,53	0,5
FG (ml/min/1,73 m ² /día)	113	130
Proteinuria (mg/m ² /h)	34	33,4
Albúmina/creatinina (mg/g)	649	386

con iones, función renal, transaminasas, proteínas y albúmina normal (tabla 1). Existe proteinuria de 34 mg/m²/h, con índice albúmina/creatinina de 649 mg/g en orina de una micción, con sedimento normal.

La determinación de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, complemento, anticuerpos antinucleares, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, anti-ADN, serología hepatitis B y C, y hormonas tiroideas fueron normales.

Se descartó enfermedad celiaca y el estudio de digestión de principios inmediatos fue normal. En el estudio de parásitos en heces se detectó *Giardia lamblia*.

La ecografía abdominal y la gammagrafía renal con tecnecio-99 fueron normales.

Se pautó tratamiento con vitamina B₁₂ intramuscular (1.000 μg), con mejoría de la anemia, y metronidazol (20 mg/kg/día) para la giardiasis.

Tras 6 años de seguimiento, el desarrollo ponderoestatural y psicomotor han sido normales. La función renal se mantiene normal, con persistencia de la proteinuria (tabla 1).

El estudio genético, realizado en la Universidad Estatal de Ohio (Human Cancer Genetics Program, 460W. 12th Ave, Columbus, OH 43210, EE. UU.), confirmó la sospecha diagnóstica de SIG al comprobarse la existencia de una mutación homocigótica en el exón 21 del gen CUBN (CUBN hom

[☆] Presentación previa como póster en el XXXII Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica. Oviedo. Noviembre del 2006. Anemia megaloblástica y proteinuria: síndrome de Imlerslund.

c.2949C>A; Y983X). En nuestro conocimiento, dicha mutación no había sido descrita previamente.

En la práctica clínica, el diagnóstico de SIG se realiza tras la detección de anemia megaloblástica con/sin proteinuria en un niño con síntomas inespecíficos, al comprobar la deficiencia de cobalamina, demostrar su mala absorción, excluir otras causas de malabsorción de vitamina B₁₂ y, por último, comprobar la respuesta a la administración parenteral de la misma⁶.

El tratamiento consiste en la administración de vitamina B₁₂ de forma parenteral. Inicialmente, se debe corregir el déficit aplicando inyecciones intramusculares de cobalamina (1 mg/día de hidroxicobalamina durante 10 días) y posteriormente se recomienda la administración mensual de por vida. Dado que el déficit de cobalamina puede contribuir al desarrollo de arterioesclerosis, demencia y osteoporosis, y no es tóxica, es preferible que los pacientes reciban dosis mayores de las necesarias antes que dosis insuficientes.

La proteinuria que a menudo, pero no siempre, acompaña al SIG presenta un patrón mixto (tubular y glomerular) debido a la falta de receptor para la absorción de algunas de las proteínas de la orina primaria⁷. Algunos pacientes han sido sometidos a biopsia renal, no encontrándose anomalías histológicas⁸⁻¹⁰. La función renal es normal al diagnóstico y parece que no se deteriora con el tiempo.

Al tratarse de una enfermedad poco frecuente, es posible no reparar en ella, pero se debe tener en cuenta al realizar el estudio de pacientes con proteinuria, ya que su diagnóstico modifica el tratamiento. Podría evitarse la biopsia renal y parece razonable no tratar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ni antagonistas del receptor de la angiotensina II.

La realización de estudio genético nos permite evitar técnicas más agresivas como la biopsia renal en pacientes con proteinuria y además ofrece la posibilidad de estudiar a los miembros de la familia. El pronóstico es excelente si la dosis de vitamina B₁₂ administrada es suficiente. Queda por resolver la seguridad del tratamiento por vía oral, que debe ser mejor documentada, y la esperanza de que los test genéticos para su diagnóstico tengan una mayor accesibilidad.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Stephan M. Tanner, Ph.D. (Research assistant Professor, Human Cancer Genetics Program), de la

Universidad de Ohio, la ayuda y la realización del estudio genético del paciente.

Bibliografía

1. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Hematology. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;62-81.
2. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr Suppl*. 1960;49 Suppl 119:1-115.
3. Gräsbeck R, Gordin R, Kantero I, Kuhlback B. Selective vitamin B12 malabsorption and proteinuria in young people. A syndrome. *Acta Med Scand*. 1960;167:289-96.
4. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, Johnson C, Gräsbeck R, Abdelaal MA, et al. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nat Genet*. 1999;21:309-13.
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;7:56, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-56>.
6. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:17.
7. Wahlstedt-Fröberg V, Pettersson T, Aminoff M, Dugué B, Gräsbeck R. Proteinuria in cubilin-deficient patients with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:417-21.
8. Ercan Z, Demir ME, Ulas T, Ingec M, Horoz M. A long term follow-up of an Imerslund-Grasbeck syndrome patient with proteinuria. *Nefrologia*. 2013;33:147-8.
9. Bulut IK, Mutlubas F, Mir S, Balkan C. An infant with Imerslund Gräsbeck syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:569-71.
10. Storm T, Emma T, Verroust PJ, Hertz JM, Nielsen R, Christensen EL. A patient with cubilin deficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:89-91.

C. Aparicio López^a, C. de Lucas Collantes^{b,*},
F. Jimenez^a y P. Antón Martín^a

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcdelucas@yahoo.es
(C. de Lucas Collantes).