

**Review**

***Imerslund-Gräsbeck Syndrome: report of two cases in a family***

Hossein Karami<sup>1</sup>, Hamid Mohammadjafari<sup>1</sup>, Hamed Roohanizadeh<sup>2\*</sup>, Mehrdad Taghipour<sup>3</sup>

1. Thalassemia Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2\*. Corresponding Author: Resident of Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, Email: hamed\_roohanizadeh@yahoo.com

3. Student Research Committee, Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received 28 May, 2013; Accepted 16 July, 2013)

---

***Abstract***

Imerslund-Gräsbeck Syndrome is an inherited disorder which present as a megaloblastic anemia followed by selective vitamin B12 deficiency and is associated with mild proteinuria. This rare disease is easily treatable if detected. In this paper two members of a family with Imerslund-Gräsbeck Syndrome are reported.

***Keywords:*** Megaloblastic anemia, Imerslund-Gräsbeck Syndrome, Proteinuria

**J Clin Exc 2013; 1(2): 116-120 (Persian).**

## گزارش دو مورد نادر سندرم ایمرسلوند گراسبک در یک خانواده

حسین کریمی<sup>۱</sup>، حمید محمد جعفری<sup>۱</sup>، حامد روحانی زاده<sup>۲\*</sup>، مهرداد تقی پور<sup>۳</sup>

### چکیده

سندرم ایمرسلوند گراسبک یک بیماری ارثی می باشد که با آنمی مگالوبلاستیک به دنبال سوء جذب انتخابی ویتامین B12 و به همراه پروتئینوری خفیف تظاهر می یابد. این بیماری نادر در صورت تشخیص به راحتی قابل درمان است. در این مقاله دو عضو از یک خانواده که به این سندرم مبتلا می باشند گزارش شده است.

**واژه های کلیدی:** آنمی مگالوبلاستیک، سندرم ایمرسلوند گراسبک، پروتئینوری

### مقدمه

درمان نادرست موربیدی بالایی دارد (۶). هر چند این بیماری الگوی فامیلیال دارد ولی تعداد معدودی از بروز بیماری به این صورت گزارش شده است. در این مقاله دو فرزند یک خانواده که مبتلا به سندرم بسیار نادر ایمرسلوند گراسبک شده اند گزارش می گردد.

### معرفی بیماران

بیمار معرفی شده پسر دو ساله ای است که به علت تب به اورژانس بیمارستان بوعلی سینا ساری مراجعه کرده و جهت بررسی های بیشتر بستری شده بود. در معاینات و شرح حال اخذ شده اولیه از بیمار، تب خفیف، بی قراری، رنگ پریدگی و همچنین کبودی اندام ها مشهود بود. بیمار مورد نظر سابقه ای از تب و تغییر خلق و خو را نیز در روزهای اخیر و قبل از بستری سابقه ای مبنی بر تزریق خون، اختلال غذا خوردن و

سندرم ایمرسلوند گراسبک یک بیماری بسیار نادر اتوزومال مغلوب می باشد که به صورت سوء جذب انتخابی ویتامین B12 به همراه پروتئینوری بی علامت خفیف تظاهر می یابد و منجر به آنمی مگالوبلاستیک در اواخر دوران طفولیت می گردد (۱). این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ توسط Grasbeck و همکاران توصیف شد (۲). از نظر اپیدمیولوژیک شیوع این بیماری ۶ نفر در هر ۱ میلیون نفر می باشد و براساس داده های موجود تاکنون ۳۰۰ نمونه از آن در سرتاسر جهان گزارش شده است (۳،۴). موارد جدید بیماری اغلب از کشورهای مدیترانه شرقی گزارش می شوند. این سندرم معمولاً در ۲ سال اول زندگی انسان و آن هم به صورت آنمی به همراه پروتئینوری که البته همیشه وجود ندارد و همچنین در موارد اندکی با علائم عصبی تظاهر می یابد (۵). بیماری پاسخ درمانی مناسبی به ویتامین B12 تزریقی می دهد، ولی در صورت عدم تشخیص به موقع

۱. مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ایران

۲. نویسنده مسئول: دستیار اطفال، بیمارستان بوعلی سینا، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

E-mail: hamed\_roohanizadeh@yahoo.com

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۹۲/۳/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۲/۴/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۴/۲۵

آنالیز ادرار پروتئینوری خفیف (+1) گزارش شده بود و آزمایش‌های مشابه برادر وی درخواست شد که نتایج آن در جدول شماره ۱ آورده شده است. آزمایش مدفوع، اسمیر خون محیطی و اسمیر اسپیراسیون مغز استخوان این بیمار نیز مانند برادر وی بوده است. سونوگرافی شکم و لگن و MRI مغز این بیمار نیز نرمال بوده‌اند.

با توجه به مجموع علائم، نشانه‌ها و آزمایش‌های فوق و همچنین درگیری فامیلیال، تشخیص سندرم ایمرسلوند گراسبک برای این دو بیمار گذاشته شد. بیماران تحت درمان با ویتامین B12 تزریقی و همچنین فولیک اسید قرار گرفتند و پس از سپری شدن دوره درمان با حال عمومی خوب و با توصیه به مصرف داروی ویتامین B12 تزریقی و سپس خوراکی ترخیص شدند. طی پیگیری‌های انجام شده در حال حاضر هر دو بیمار وضعیت مناسبی دارند و میزان هموگلوبین آنها در سطح نرمال می‌باشد به طوری که هموگلوبین بیمار پسر ۱۱ و بیمار دختر ۱۳ گرم در دسی لیتر بوده است.

جدول شماره ۱: بررسی‌های آزمایشگاهی انجام شده در دو بیمار خواهر و برادر مبتلا سندرم ایمرسلوند گراسبک

Case 2 (دختر)	Case 1 (پسر)	Variables (normal values)
۱۱/۳	۷/۹	Hemoglobin (g/dl)
۲۱	۲۳	HCT
۳۲۴۰۰۰	۳۵۵۰۰۰	PLT/ $\mu$ l
۸۳/۷	۹۸	MCV (78-95 fl)
۵۰۰۰	۹۸۰۰	WBC/ $\mu$ l
۵۲۰	۶۹	Vitamin B12 (211-946 pg/ml)
۹	۱۳/۷	Folate-ECL (4.6-18.7 ng/ml)
۲۴۱	۲۳۸	Ferritin (16-220 ng/ml)
۵۷	۵۹	Serum Iron ( 60-180 ug/dl)
۴۵۰	۵۰۱	24 hours urinary protein (mg/ 24hrs)
۰/۳	۰/۴	24 hours urinary Creatinine (mg/24 hrs)
۱۲	۱۱	BUN (8-25mg/dl)
۰/۵۸	۰/۴	Cr (mg/dl)
Negative	Negative	C-Reactive protein
‡: مقادیر غیر طبیعی		

خونریزی نداشت. پدر و مادر بیمار سالم بوده و CBC و الکتروفورز هموگلوبین نرمال داشته‌اند. در معاینات فیزیکی بیمار رنگ پریدگی و ادم اندام‌ها نداشته است. معاینه اعصاب کرانیال نرمال بوده‌اند. در آزمایشات اولیه انجام شده (جدول شماره ۱) در Complete Blood Count: CBC، آنمی هیپوکروم ماکروسیتیک داشته است. پروفایل آهن درخواست شد که نتایج آن قابل قبول بوده است همچنین Indirect Coombs= Negative و Retic=1% بوده است. الکتروفورز هموگلوبین برای بیمار نرمال بود. با توجه به مطرح شدن کمبود B12 و فولات سرم به عنوان یکی از تشخیص‌ها، سطوح این فاکتورها نیز اندازه‌گیری شد که Vit B12=69 pg/ml نشان دهنده کاهش قابل ملاحظه‌ای بوده است، درحالی که سطح خونی فولات نرمال بوده است.

سایر آزمایشات تیروئیدی، سطوح فاکتورهای التهابی، ایمونوگلوبولین‌ها، آنزیم‌های کبدی و سطوح الکترولیت‌ها نرمال بوده‌اند (جدول ۱). آزمایش مدفوع انجام شد که شواهدی به نفع دفع خون مخفی در مدفوع (Occult Blood) وجود نداشته است. همچنین آنالیز ادرار نیز نرمال بود. میزان سطوح برخی آمینواسیدها نیز مورد بررسی قرار گرفت که از آن میان میزان غلظت سرین، گلوتامین، هیستیدین، سیتولین، آرژنین، آلانین و تیروزین افزایش یافته بودند. جهت نیل به تشخیص قطعی اقدامات تشخیصی دیگری نیز انجام شد. در لام خون محیطی تهیه شده تعداد کمی RBC هسته‌دار (Nucleated RBC: NRBC)، پویکیلوسیتوز، انیزوسیتوز و ماکرواواولوسیت رؤیت شدند. در اسپیراسیون مغز استخوان انجام شده، مغز استخوان پرسلول با تغییرات مگالوئید خفیف گزارش شد. MRI مغز و سونوگرافی کامل شکم و لگن بیمار نرمال بوده است.

هم‌زمان آزمایشات قبلی خواهر ۸ ساله وی نیز که سابقاً به دلیل علائم بالینی مشابه بستری بوده، تحت بررسی قرار گرفت. آزمایش CBC این بیمار نشان دهنده آنمی در زمان بستری بوده است. در آزمایش

## بحث

سندرم ایمرسلوند گراسبک به صورت اتوزوم مغلوب انتقال پیدا می کند و الگوی فامیلیال دارد. البته تاکنون مطالعات اندکی درگیری فامیلیال آن را گزارش کرده اند (۱). لین و همکاران دو برادر مبتلا به این سندرم را در چین گزارش کرده اند (۷). طبق جستجوهای انجام شده در منابع موجود، این مورد اولین گزارش از درگیری خانوادگی این اختلال در ایران می باشد. این بیماری زمانی مطرح می گردد که سه مشخصه اصلی آن از قبیل آنمی ماکروسیتیک، کاهش سطوح سرمی ویتامین B12 و پروتئینوری بروز پیدا کند (۸). پروتئینوری در اغلب موارد ولی نه همیشه وجود دارد که می تواند سال ها بدون ایجاد علامت باشد (۹).

پاتوژنز سوء جذب ویتامین B12 در این سندرم به طور کامل و دقیق شناخته نشده است. ناتوانی انتخابی انتقال ویتامین B12 از میان دیواره روده موجب ایجاد این بیماری می گردد (۱۰). نتایج برخی از مطالعات که در محیط invitro و با نمونه های بیوپسی تهیه شده از ناحیه ایلئوم انجام شده، حاکی از آن است که جذب کمپلکس ویتامین B12- فاکتور داخلی نرمال بوده است. پس به نظر می آید که نقص موجود مربوط به مراحل بعدی پس از اتصال کمپلکس B12- فاکتور داخلی به سطح سلول های ایلئوم می باشد. مطالعه ای در دو برادر مبتلا به این سندرم انجام شد که در آن جذب invivo کمپلکس B12- فاکتور داخلی در ایلئوم از طریق جداسازی ساب سلولار نمونه های بیوپسی ایلئوم بررسی شده است. در این مطالعه جذبی از ویتامین B12 در ایلئوم رویت نشد (۷).

در اکثر بیماران بررسی شده، سوء جذب انتخابی و پروتئینوری زمینه مولکولی داشته که شامل جهش در ژن های کوبولین بر روی کروموزوم ۱۰ یا آمینونلس بر روی کروموزوم ۱۴ می شود. که هر دو پروتئین جزئی از

گیرنده روده ای کمپلکس ویتامین B12- فاکتور داخلی می باشند و این گیرنده همچنین بازجذب توبولار پروتئین از ادرا را میانجی گری می کند (۱۱).

تشخیص سندرم بسیار نادر ایمرسلوند گراسبک در بیماران مطرح شده این مقاله نیز با وجود آنمی، سطوح پایین سرمی B12، پروتئینوری، عدم وجود زخم گوارشی قابل توجه، عملکرد مناسب کلیوی، تغییرات خون محیطی و آسپیراسیون مغز استخوان به همراه علائم بالینی هم چون رنگ پریدگی، تغییرات خلق و تغییر وزن تأیید شد.

تشخیص بیماری علاوه بر موارد فوق الذکر با تعیین نقص کوبالامین از طریق تست شیلینگ تأیید می گردد، ولی از آنجایی که انجام این آزمون با برخی محدودیت ها از قبیل عدم دسترسی به جزئیات آزمون، هزینه بالا و برجای گذاشتن زباله های رادیواکتیو و همچنین به علت نگرانی های موجود در رابطه با کشتار حیوانات متعدد جهت گرفتن نمونه بافتی (فاکتور داخلی) همراه است (۱۲،۴)، لذا در بیشتر مراکز درمانی از این تست استفاده نمی گردد.

ما برای درمان بیماران خود در این مطالعه از ابتدا فرم تزریقی ویتامین B12 و سپس فرم خوراکی آن استفاده کرده ایم که با پاسخ قابل قبول بالینی و آزمایشگاهی همراه بوده است.

## نتیجه گیری

سندرم ایمرسلوند گراسبک یک بیماری اتوزومال مغلوب می باشد، ولی با این وجود تشخیص به موقع می تواند غربالگری و اقدامات پیشگیرانه را در سایر افراد بدون علامت یک خانواده امکان پذیر سازد. در صورت وجود آنمی مگالوبلاستیک در اطفال باید پیگیری های دقیق و آزمایشات مختلف از قبیل بررسی پروتئینوری انجام شود تا بتوان از این طریق بیماری های نادری که تشخیصی آسان و پاسخ به درمان سریعی دارند را شناسایی کرد.

## References

1. Ozcan A, Karslioglu Y, Oguz Y, Yilmaz MI, Oztas E. Imerslund-Gräsbeck syndrome: the significance of the annular deposits or structures determined by electron microscopy. *J Interdiscipl Histopathol*.2012; 1(1): 35-40.
2. Grasbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* .2006; 1:17.
3. Bulut IK, Mutlubas F, Mir S, Balkan C. An infant with Imerslund-Grasbeck syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*.2012; 23(3):569.
4. Kaushansky K, Lichtman M, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. *Williams Hematology*, Eighth Edition. New York: McGraw-Hill publication; 2010. 533-63.2
5. Eghbali A, Arzanian MT, Malek F, Shamsian BS. Imerslund-Grasbeck Syndrome: A Case Report. *Iran J Blood Cancer* .2012; 4.
6. Smadhavan M, Rajajee S, Nammalwar B. Imerslund-Grasbeck Syndrome: Association with Diabetes Mellitus. *Ind Ped*. 2009; 46:251-3.
7. Lin SH, Sourial NA, Lu KC, Hsueh EJ. Imerslund-Grasbeck syndrome in a Chinese family with distinct skin lesions refractory to vitamin B12. *J Clin Pathol*. 1994; 47(10): 956-8.
8. Choquet P, Levrat V, Pondarre C, Vianney C, Guffon N. [Imerslund-Gräsbeck syndrome]. *Arch Pediatr*. 2009 Dec; 16(12):1559-61.
9. Broides A, Yerushalmi B, Levy R, Hadad N, Kaplun N, Tanner SM, et al. Imerslund-Grasbeck syndrome associated with recurrent aphthous stomatitis and defective neutrophil function. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28(11): 715-719.
10. ORössler J, Breitenstein S, Havers W. Late onset of Imerslund-Gräsbeck syndrome without proteinuria in four children of one family from the Lebanon. *Eur J Pediatr*. 2003; 162:808-9.
11. Ijichi O, Ikarimoto N, Kawakami K. A Case Report of Imerslund-Graesbeck Syndrome Diagnosed at 17 Years of Age. *Japanese J Pediat Hematol*.1999; 13(3): 205-208.
12. Bonfin C, Strapasson E, Dellé LA. Imerslund-Gräsbeck syndrome: report of two cases. *J Pediatr (Rio J)*.1999; 75:477-80.