

**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. Thalacemia 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, Thalacemia 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 vitamine B12 deficiency and is associated with mild proteineuria. 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, Proteineuria

**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 روحانی‌زاده<sup>۲\*</sup>، مهرداد تقی‌پور<sup>۳</sup>

### چکیده

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

**واژه‌های 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 شده‌اند گزارش می‌گردد.

### معرفی بیماران

بیمار معرفی شده پسر دو ساله‌ای است که به علت تب به اورژانس بیمارستان بوعلی سینا ساری مراجعه کرده و جهت بررسی‌های بیشتر بستری شده بود. در معاینات و شرح حال اخذ شده اولیه از بیمار، تب خفیف، بی‌قراری، رنگ پریدگی و همچنین کبودی اندام‌ها مشهود بود. بیمار مورد نظر سابقه‌ای از تب و تغییر خلق و خو را نیز در روزهای اخیر و قبل از بستری سابقه‌ای مبنی بر تزریق خون، اختلال غذا خوردن و

سندرم ایمرسلوند گراسبک یک بیماری بسیار نادر اتوزومال مغلوب می‌باشد که به صورت سوء جذب انتخابی ویتامین B12 به همراه پروتئینوری بی‌علامت خفیف تظاهر می‌یابد و منجر به آنمی مگالوبلاستیک در اواخر دوران طفولیت می‌گردد (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 می‌باشد و براساس داده‌های موجود تاکنون ۳۰۰ نمونه از آن در سرتاسر جهان گزارش شده است (۳،۴). موارد جدید بیماری اغلب از کشورهای مدیترانه شرقی گزارش می‌شوند. 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 می‌یابد (۵). بیماری پاسخ درمانی مناسبی به ویتامین B12 تزریقی می‌دهد، 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)، پویکیلویتوز، 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

گیرنده روده‌ای کمپلکس ویتامین B12-فاکتور داخلی می‌باشند و این گیرنده همچنین بازجذب توبولار پروتئین از ادرا را میانجی‌گری می‌کند (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 آسیراسیون مغز استخوان به همراه علائم بالینی هم‌چون رنگ پریدگی، تغییرات خلق و تغییر وزن تأیید شد.

تشخیص بیماری علاوه بر موارد فوق‌الذکر با تعیین نقص کوبالامین از طریق تست شیلینگ تأیید می‌گردد، ولی از آنجایی که انجام این آزمون با برخی محدودیت‌ها از قبیل عدم دسترسی به جزئیات آزمون، هزینه بالا و برجای گذاشتن زباله‌های رادیواکتیو و همچنین به علت نگرانی‌های 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 نمی‌گردد.

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

## نتیجه‌گیری

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

سندرم ایمرسلوند گراسبک به صورت اتوزوم مغلوب انتقال پیدا می‌کند و الگوی فامیلیال دارد. البته تاکنون مطالعات اندکی درگیری فامیلیال آن را گزارش کرده‌اند (۱). لین و همکاران دو برادر مبتلا به این سندرم را در چین گزارش کرده‌اند (۷). طبق جستجوهای انجام شده در منابع موجود، این مورد اولین گزارش از درگیری خانوادگی این اختلال در ایران می‌باشد. این بیماری زمانی مطرح می‌گردد 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 می‌تواند سال‌ها بدون ایجاد علامت باشد (۹).

پاتوژنز سوء جذب ویتامین B12 در این سندرم به‌طور کامل و دقیق شناخته نشده است. ناتوانی انتخابی انتقال ویتامین B12 از میان دیواره روده موجب ایجاد این بیماری می‌گردد (۱۰). نتایج برخی از مطالعات که در محیط invitro و با نمونه‌های 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 می‌آید که نقص موجود مربوط به مراحل بعدی پس از اتصال کمپلکس B12-فاکتور داخلی به سطح سلول‌های ایلئوم می‌باشد. مطالعه‌ای 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 نمونه‌های 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 ژن‌های کوبولین بر روی کروموزوم ۱۰ یا آمینونلس بر روی کروموزوم ۱۴ می‌شود. که هر دو پروتئین جزئی از

## References

- 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.
- Grasbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* .2006; 1:17.
- Bulut IK, Mutlubas F, Mir S, Balkan C. An infant with Imerslund-Grasbeck syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*.2012; 23(3):569.
- Kaushansky K, Lichtman M, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. *Williams Hematology*, Eighth Edition. New York: McGraw-Hill publication; 2010. 533-63.2
- Eghbali A, Arzanian MT, Malek F, Shamsian BS. Imerslund-Grasbeck Syndrome: A Case Report. *Iran J Blood Cancer* .2012; 4.
- Smadhavan M, Rajajee S, Nammalwar B. Imerslund-Grasbeck Syndrome: Association with Diabetes Mellitus. *Ind Ped*. 2009; 46:251-3.
- 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.
- Choquet P, Levrat V, Pondarre C, Vianney C, Guffon N. [Imerslund-Gräsbeck syndrome]. *Arch Pediatr*. 2009 Dec; 16(12):1559-61.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bonfin C, Strapasson E, Dellé LA. Imerslund-Gräsbeck syndrome: report of two cases. *J Pediatr (Rio J)*.1999; 75:477-80.