

Imerslund-Grasbeck Sendromu

Nihal KARATOPRAK (*), Ayla KARATÜRK (**), Serpil YAVRUCU (***), Ahmet ÖZGÜNER (****)

SUMMARY

Imerslund-Grasbeck Syndrome

Imerslund-Grasbeck syndrome is an uncommon, hereditary disease, characterized by megaloblastic anemia and proteinuria. A two-year-old boy with the characteristic findings is described in our Clinic. Replacement therapy with parenteral vitamin B12 resulted in remarkable clinical and haematological improvement.

Key words: Megaloblastic anemia, Imerslund-Grasbeck syndrome

Anahtar kelimeler: Megaloblastik anemi, Imerslund-Grasbeck sendromu

İlk kez 1960 yılında Grasbeck ve Imerslund tarafından tanımlanan Imerslund-Grasbeck sendromu (IGS) nadir görülen, ailesel bir megaloblastik anemidir. İleal enterositler tarafından B12 vitamininin selektif absorpsiyon bozukluğuna bağlı olan megaloblastik anemiye proteinüri sıklıkla eşlik eder (1-4). Bu yazıda, kliniğimizde tanı konulup tedavisi ve takibi düzenlenen Imerslund-Grasbeck sendromlu bir hasta nadir görülmesi nedeniyle sunulmuş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU

İki yaşında erkek çocuğu solukluk ve halsizlik şikayetleri ile getirildi. Hikayesinden altı ay önce solukluğunun fark edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde normal spontan doğumla miadında doğduğu, sık tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları geçirdiği belirlendi. Özgeçmiş sorgulamasında anne ile babanın dayı çocukları oldukları öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 8.7 kg (3. persentil), boy 80 cm (3. persentil) olup cilt ve skleralardaki solukluk ve Traube alanında matite alınmasının dışında sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı 4900/mm³, eritrosit sayısı 1.400.000/mm³, hemoglobin 5.5 g/dL, hematokrit % 16.4, MCV 115 fl, MCH 39.2 pg, MCHC 33.5 g/dL, RDW % 39, düzeltilmiş retikülosit % 0.15, trombosit sayısı 52.800/mm³,

lökosit formülünde % 40 nötrofil, % 60 lenfosit, periferik yaymada büyük hipersegmente nükleuslu nötrofiller, anizositoz, poikilositoz, 2'li küme yapmış trombositler görüldü. Direkt Coombs negatif, serum demiri 110 mcg/dL, total demir bağlama kapasitesi 258 mcg/dL, ferritin 66 mcg/dL, B12 vitamini 30 pg/mL (200-950 pg/mL), folik asit 6.67 ng/mL (5-21 ng/mL) bulundu. Laktik asit dehidrogenaz (LDH) 1198 IU/L olması dışında biokimyasal değerleri normal bulundu. Batın ultrasonografisinde dalak boyutlarının artmış (70 mm) olduğu görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda hipersellüler kemik iliği, miyeloid ve eritroid hiperaktivite, miyeloid seride dev metamiyelositler ve stablar, eritroid seride dev metamiyelosit ve stablar, eritroid seride artış ve mavi bazofilik sitoplazmalı öncüler yanında sitoplazma nüve oran değişikliği ve multipl lobule eritroblastlar görülmesiyle megaloblastik anemi tanısı konuldu. Tam idrar tahlilinde 300 mg/dL, 24 saatlik idrarda 250 mg/gün protein tespit edildi. Spot idrarda protein/kreatin oranı 1.4 bulundu. Serum IgA düzeyi 145.7 mg/dL ile normal bulundu. Imerslund-Grasbeck sendromu tanısı konulan hastaya parenteral B12 vitamini başlandı. Tedavinin yedinci gününde retikülositoz, ikinci haftasında hemoglobin ve hematokritte yükselme, MCV ve LDH'ta düşme, kemik iliği bulgularında düzelme görüldü.

TARTIŞMA

Imerslund-Grasbeck sendromunun Finlandiyalılar ve Kuzey Afrika Yahudileri arasında B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler içinde daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir (4). Altay ve ark., Türkiye'den 36 olgu bildirmiş ve Türkiye'nin de bu ülkeler arasında yer aldığı ileri sürmüşlerdir (5). Literatürde yaklaşık 150 olgu olduğunu tarayan Kulkey ve ark., Macaristan'dan ilk olguyu 1992 yılında bildirmişlerdir (6). Bu otosomal resesif bozukluk kromozom 10p12.1 üstünde CUBN genindeki defekte bağlıdır. Celep ve ark., iki yaşındaki bir kız hastada selektif B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve birlikte kromozom anomalisi olan bir olgu bildirmişler (21)(q22), delesyon tanımlamışlardır (7).

IGS'da terminal ileumda intrinsik faktör (IF)-B12 re-

septörünün disfonksiyonu veya yokluğu söz konusudur. Radyoizotop bindirme tetkiki ile hastalarda idrarda reseptör aktivitesinde düşme gösterilmiştir, IF-B12 reseptörünün ekspresyonunda azalma vardır (8). Mide ve intestinal histoloji normal, gastrik sekresyonda IF ve asit mevcuttur. IF antikoru ve IF-B12 kompleksinin bağlandığı reseptöre karşı antikor da saptanmamıştır (5). IF tedavisi ile B12 vitamini selektif absorpsiyonunun düzeltilmediği görülmüştür (4). Eşlik eden proteinürinin patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır (5). Proteinüri, mesangial proliferasyonla glomeruler disfonksiyona bağlıdır (9). IGS'lu iki kardeşe yapılan böbrek biyopsisinde ışık mikroskopisi ile belirgin değişiklik gösterilmemiştir. Ultrastruktürel olarak glomerul bazal membranında ufak fokal defektler bulunmuş, hem podositlerde hem tubuler hücrelerde değişiklik tespit edilmiştir (10). Broch ve ark., IGS'li iki hastanın böbrek biyopsilerinde ışık mikroskopisi ile normal, elektronmikroskopide mesangioproliferatif tip kronik glomerulopati bulguları bildirmişlerdir (11).

Kalıtısal bir bozukluk olmasına rağmen, B12 vitamini anneden çocuğa geçerek depolandığından megaloblastik anemi bir yaş sonuna doğru gelişir (12,13). Bulgular sıklıkla 1-5 yaş arasında görülür, tekrarlayan enfeksiyonlar, gastrointestinal şikayetler ve solukluk olur (2,4). Büyüme ve gelişme geriliğinden başka yakınması olmayan iki çocukta IGS tanısı belirgin makrositik anemi, B₁₂ vitamini düzeyinde düşüklük, anormal Schilling testi ve proteinüri ile konulmuş, B₁₂ vitamininin parenteral verilmesiyle hızla büyümeyi yakaladıkları gözlenmişti (2). Klinikte çeşitli nörolojik anomaliler de bulunabilir, spastisite, trunkal ataksi, serebral atrofi, megaloblastik anemi ve protentürisi olan Suudi bir çocukta parenteral B₁₂ vitamini verilmesiyle nörolojik bulgular ve beyin atrofisinde tamamen düzelme olmuştu (14). Bizim hastamızda yalnız solukluk ve halsizlik şikayetleri vardı. IGS'da tanı üç tipik özellikle konur: Makrositik anemi, serum B12 düzeyinde azalma ve proteinüri; kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler ve Schilling testi bulguları ile de tanı doğrulanır (3). Afrikadan bildirilen ilk IGS olgusunda tanı, düşük serum B₁₂ vitamini düzeyi, hafif proteinüri ve IF ile etkilenmemiş B₁₂ vitamini absorpsiyon testi ile konulmuştu (15). Ben Merinem ve ark., büyük splenomegali ve derin anemi nedeniyle viseral infantil leishmaniasis olarak sunulan 4 yaşında Tunuslu bir kız çocuğu bildirmişler; yapılan kemik iliğinde tipik megaloblastik hücrelerin görülmesiy-

le, kalıcı proteinüri saptanmasıyla ve parenteral B₁₂ vitamini uygulanmasıyla aneminin düzelmesi üzerine IGS tanısı konulmuştur (1). Fransadan Flechelles ve ark. beş farklı ailede 6 olgu yayınlamışlardır, tanı sırasında ortalama yaş 3.5, bütün olgularda anemi, üçünde malabsorbsiyon, beşinde proteinüri görülmüş, hemogram ve azalmış serum B₁₂ vitamini düzeyleri tanı koydurmuştur (3). Hastamızda makrositik anemi, serum B₁₂ vitamini düzeyinde düşüklük, proteinüri ve kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler mevcuttu. Serum folat düzeyi normaldi. Tedavide parenteral B₁₂ vitamini uygulandı ve hem klinik hem de hematolojik düzelme görüldü. Altay ve ark. yüksek doz oral B₁₂ vitamini verilmesinin de parenteral yol kadar etkili olduğunu çalışmalarlarıyla göstermişlerdir (16).

KAYNAKLAR

1. **Stones DK, Ferreira M:** Imerslund-Grasbeck syndrome in an African patient. *J Trop Pediatr* 45(2):106-7, 1999.
2. **Kulkey O, Reusz G, Sallay P, et al:** Selective vitamin B12 absorption disorder (Imerslund-Grasbeck syndrome). *Orv Hetil* 27; 133(52):3311-3, 1992.
3. **Ben Meriem C, Pousse H, Bourgeay Causse M, et al:** Imerslund-Najman-Grasbeck anemia. *Pediatric* 48(10):693-5, 1993.
4. **Wullffraat NM, De Schryver Y, Bruin M:** Failure to thrive is an early symptom of the Imerslund-Grasbeck syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16(2):177-80, 1994.
5. **Altay C, Çetin M, Gümrük F, et al:** Familial selective vitamin B12 malabsorption (Imerslund-Grasbeck syndrome) in a pool of Turkish patients. *Pediatr Hematol Oncol* 12(1):19-28, 1995.
6. **Flechelles O, Schneider P, Lesesuve JF, et al:** Imerslund's disease. *Arch Pediatr* 4(9):862-6, 1997.
7. **Altay C, Çetin M:** Oral treatment in selective vit B12 malabsorption. *J Pediatr Hematol Oncol* 19(3):245-6, 1997.
8. **Celep F, Karagüzel A, Aynacı FM:** A case report of 46,XX,del(21)(q22) de novo deletion associated with Imerslund-Grasbeck syndrome. *Clin Genet* 50(4):248-50, 1996.
9. **Ulshen M:** Vitamin B12 Malabsorption. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th Edition) W.B. Saunders Company 11-69, 2000.
10. **Çetin M, Altay Ç:** Megaloblastik anemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* (3):350-1, 1995.
11. **Cooper BA, Rosenblatt DS, Whitehead VM:** Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood* (4th Edition) W.B. Saunders Company (1):370, 1993.
12. **Schwartz E:** Megaloblastic Anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th Edition) W.B. Saunders Company 1469, 2000.
13. **El Bez M, Souid M, Kallel J, et al:** Imerslund-Najman-Grasbeck anemia. A propos of a case. *Ann Pediatr (Paris)* 39(5):305-8, 1992.
14. **Liang DC, Hsu HC, Huang FY, et al:** Imerslund-Grasbeck syndrome in two brothers: renal biopsy and ultrastructural findings. *Pediatr Hematol Oncol* 8(4):361-5, 1991.
15. **Salameh MM, Banda RW, Mohdi AA:** Reversal of severe neurological abnormalities after vitamin B12 replacement in the Imerslund-Grasbeck syndrome. *J Neurol* 238(6):349-50, 1991.
16. **Broch H, Imerslund O, Monn E, et al:** Imerslund-Grasbeck anemia. A long-term follow up study. *Acta Paediatr Scand* 73(2):248-53, 1984.