



---

## RELATO DE CASO

---

# *Síndrome de Imerslund-Gräsbeck: relato de dois casos*

## *Imerslund-Gräsbeck syndrome: report of two cases*

Carmem Bonfin<sup>1</sup>, Erico Strapasson<sup>1</sup>, Linei A.B. Dellê<sup>2</sup>, Mariester Malvezzi<sup>3</sup>, Vaneuza A. Moreira<sup>1</sup>, Arthur G. da Silva Netto<sup>4</sup>, Fernando L. Martins<sup>3</sup>, Marco A. Bitencourt<sup>1</sup>, Ricardo Pasquini<sup>5</sup>

### Resumo

**Introdução:** A síndrome de Imerslund-Gräsbeck é uma entidade rara, de transmissão autossômica recessiva, caracterizada por anemia megaloblástica e proteinúria assintomática, que se manifesta, geralmente, nos dois primeiros anos de vida.

**Objetivo:** Enfatizar aos pediatras gerais a importância do diagnóstico precoce desta entidade, em vista da alta morbidade causada pela ausência da terapia correta, além da necessidade de realização de triagem e aconselhamento genético dos familiares assintomáticos.

**Métodos:** Os autores descrevem 2 casos de pacientes dos sexos masculino e feminino, com 8 e 10 anos de idade respectivamente, com história de anemia e múltiplas transfusões desde os primeiros anos de vida, que evoluíram para pancitopenia em idade escolar, havendo suspeita de anemia aplásica ou anemia de Fanconi e encaminhamento ao Serviço de Transplante de Medula Óssea - HC - UFPR.

**Resultados:** Presença de pancitopenia com medula óssea megaloblástica em ambos os casos. Parciais de urina demonstraram proteinúria de 24 horas de 3 e 5,8g/dl em cada caso. Os estudos citogenéticos foram normais. O tratamento com vitamina B12 intramuscular após o diagnóstico foi efetivo, com resolução do quadro clínico em ambos os casos.

**Conclusão:** A presença de anemia megaloblástica na infância deve ser sempre acompanhada da investigação de proteinúria, com vistas à caracterização desta entidade rara, porém de diagnóstico simples e tratamento eficaz.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 477-480: anemia megaloblástica, proteinúria, síndrome de Imerslund-Gräsbeck, vitamina B12.*

### Abstract

**Introduction:** The Imerslund-Gräsbeck syndrome is a rare hereditary autosomal recessive disease, characterized by the onset of megaloblastic anemia and asymptomatic proteinuria during the first 2 years of life.

**Objective:** To emphasize the importance of early detection of this disorder, due to high morbidity when not correctly treated, in addition to the necessity of screening and genetic counseling of the asymptomatic family members.

**Methods:** The authors report two patients, male and female, 8 and 10 years old, respectively. Their past history revealed anemia and multiple blood transfusions since their infancy. They evolved with pancytopenia during childhood and diagnosis of Severe Aplastic Anemia or Fanconi Syndrome was suspected. They were referred to the Bone Marrow Transplantation Section - HC - UFPR.

**Results:** Laboratory investigations revealed pancytopenia in peripheral blood. Bone marrow aspiration showed a marked megaloblastic erythropoiesis. Twenty-four-hour urine collection revealed proteinuria (3.0 and 5.8 g/dl respectively). Cytogenetic analysis was normal. Resolution of symptoms followed replacement therapy with parenteral vitamin B12.

**Conclusions:** The presence of megaloblastic anemia in children should be followed by investigation of proteinuria, due to the existence of this rare disorder, that has a simple diagnosis and an effective treatment.

*J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(6): 477-480: megaloblastic anemia, proteinuria, Imerslund-Gräsbeck syndrome, vitamin B12.*

- 
1. Médicos do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas - UFPR.
  2. Acadêmica de Medicina e Monitora da Disciplina de Hematologia e Oncologia do Hospital de Clínicas - UFPR.
  3. Professores da Disciplina de Hematologia e Oncologia - UFPR.
  4. Médico Residente do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital de Clínicas - UFPR.
  5. Chefe da Especialidade de Hematologia e Oncologia e do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas - UFPR. Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná.

### Introdução

A Síndrome de Imerslund-Gräsbeck foi descrita pela primeira vez por Imerslund na Noruega em 1959<sup>1</sup> e, em seguida, por Gräsbeck na Finlândia em 1960<sup>2</sup>. Os pacientes apresentavam um defeito seletivo hereditário de absorção da vitamina B12, com secreção normal de fator intrínseco e ácido clorídrico gástrico, além de proteinúria

moderada com discreta alteração da função renal<sup>1,2</sup>. Desde então, vários casos foram descritos na literatura de diferentes países<sup>3-5</sup>. Neste estudo são relatados dois pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de Síndrome de Imerslund-Gräsbeck que apresentaram melhora completa dos sintomas com a administração de vitamina B12 parenteral.

## Relato de Casos

### Caso 1

Paciente do sexo masculino, 8 anos, pardo, pais primos em 2º grau, tendo um irmão falecido aos 2 anos por "anemia profunda". Apresentava história de anemia e dores articulares desde os 9 meses, tendo sido tratado com múltiplas transfusões por suspeita de doença falciforme. Aos 5 anos foi internado em "cor anêmico" e diarreia prolongada, apresentando hemograma com anemia macrocítica e biópsia de intestino delgado não esclarecedora, melhorando após instituição de concentrado de hemácias, ácido fólico e medidas para insuficiência cardíaca. Há 2 meses foi reinternado por pancitopenia, febre prolongada e infiltrado pulmonar, tendo recebido antibióticos, com melhora do quadro. Na ocasião, apresentava mielograma discretamente hipocelular, com hiperplasia eritróide e alguns elementos megaloblásticos. A citogenética demonstrou um número aumentado de quebras cromossômicas. Foi diagnosticada anemia de Fanconi, sendo encaminhado para transplante de medula óssea no STMO do HC-UFPR. À admissão queixava-se de fraqueza e febre persistente. Ao exame físico apresentava-se febril, edemaciado, desnutrido, pálido, cabelos secos e quebradiços, queilite angular e paraparesia espástica em MMII. Hemograma mostrava hemoglobina (Hb) de 8,2g/dl, volume corpuscular médio (VCM) de 85,7fl, leucócitos de 1.600/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 79.000/mm<sup>3</sup>. Mielograma com medula óssea megaloblástica e ferro medular presente (Figura 1). A citogenética não mostrou alterações compatíveis com anemia de Fanconi. Eletroforese de hemoglobina normal. Creatinina de 0,6 mg/dl. Parcial de urina com 3+ de proteinúria e proteinúria de 24 horas de 3 g/dl. Foi diagnosticada Síndrome de Imerslund-Gräsbeck. O paciente foi tratado com vitamina B12 via intramuscular, apresentando melhora completa do quadro, inclusive neurológico, e ganho de 11 kg em 5 meses de acompanhamento (Tabela 1).

### Caso 2

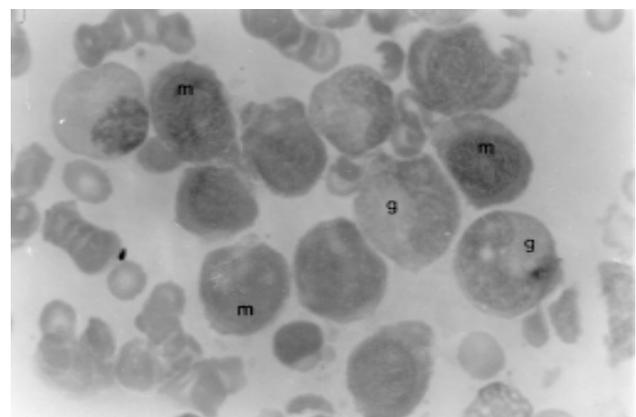
Paciente do sexo feminino, 10 anos, com pais primos em 1º grau e irmãos saudáveis. Apresentava história de anemia severa e múltiplas transfusões de sangue a partir dos dois anos de vida. Aos nove anos evoluiu com fraqueza progressiva e necessidade de transfusões mais frequentes. Foi diagnosticada anemia aplásica e encaminhada ao STMO do HC-UFPR. À admissão, presença de astenia e

palidez. O hemograma mostrava Hb de 4,2g/dl, VCM de 85,2fl, leucócitos de 2.200/mm<sup>3</sup>, plaquetas de 46.000/mm<sup>3</sup> e reticulócitos=0,2%. O ferro sérico era de 44 mg/dl, com capacidade total de ligação do ferro de 176 mg/dl e índice de saturação de 25%. O mielograma mostrava medula óssea megaloblástica. A biópsia de medula óssea era hiper celular com alterações sugestivas de anemia megaloblástica. A citogenética não mostrou alterações compatíveis com anemia de Fanconi. Creatinina foi de 0,5 mg/dl. O parcial de urina evidenciou 2+ de proteinúria e a proteinúria de 24 horas foi de 5,8 g/dl. Foi diagnosticada Síndrome de Imerslund-Gräsbeck e iniciado tratamento com vitamina B12 parenteral, com melhora clínica e hematológica em 45 dias de acompanhamento (Tabela 1).

## Comentários

A Síndrome de Imerslund-Gräsbeck é uma entidade rara, causada por um defeito hereditário de transmissão autossômica recessiva, caracterizada por má absorção seletiva de Vitamina B12 e proteinúria<sup>3,6,7</sup>. Manifesta-se geralmente nos dois primeiros anos de vida, incidindo igualmente em ambos os sexos<sup>3,7,8</sup>.

A patogênese ainda não está totalmente esclarecida<sup>3</sup>. A fisiologia da absorção da vitamina B12 pode ser dividida em três estágios: ligação da vitamina B12 com o fator intrínseco (FI), ligação do complexo FI-vitamina B12 ao receptor específico na porção ileal do intestino delgado e transporte ativo dependente de energia através da célula intestinal<sup>6</sup>. Uma vez absorvida, liga-se à transcobalamina II para o transporte no sangue. É consenso que a ligação da vitamina B12-FI se processa normalmente nesta síndrome. Segundo Burman e cols., o defeito está na instabilidade do receptor da vitamina B12 localizado no íleo terminal<sup>9</sup>. A fisiopatologia da proteinúria, assim como sua associação com a má absorção de vitamina B12 continuam indefinidas<sup>3,10</sup>.



**Figura 1** - Medula óssea megaloblástica: metamielócitos gigantes (g) e megaloblastos (m) (caso 1)

**Tabela 1** - Parâmetros laboratoriais e clínicos pré e pós-tratamento

	Caso 1		Caso 2	
	Admissão	45 dias pós-tratam.	Admissão	45 dias pós-tratam.
<b>Hb (g/dl)</b>	8,8	13,4	4,2	8,2
<b>VG (%)</b>	24,3	40,5	12,5	33,5
<b>VCM (fl)</b>	84,9	90,0	85,2	97,7
<b>CHCM (g/dl)</b>	34,3	29,8	33,7	31,3
<b>Leucócitos (cél/ml)</b>	2.100	7.000	2.200	8.200
<b>Plaquetas (cél/ml)</b>	77.000	276.000	46.000	419.000
<b>Reticulócito (%)</b>	1,3	2,1	0,2	5,4
<b>Proteinúria (g/dl)</b>	3,0	1,2	5,8	NR

Hb=hemoglobina; VG=volume globular; VCM=volume corpuscular médio; CHCM=concentração de hemoglobina corpuscular média; NR=não realizado;

As manifestações clínicas aparecem precocemente, em regra antes dos dois primeiros anos de vida<sup>3,7,8</sup>. No momento do diagnóstico os sintomas são palidez, fadiga, anorexia, déficit de crescimento, infecções dos tratos respiratório superior e gastrointestinal<sup>7,11</sup>. Sintomas neurológicos também são relatados, como espasticidade, ataxia e atrofia cerebral, que normalmente regredem após o início do tratamento<sup>12</sup>. O primeiro caso apresentava história de infecção do trato respiratório e gastrointestinal desde o nascimento, além de sintomas neurológicos condizentes com deficiência de vitamina B12. Já o segundo, apresentava ao diagnóstico apenas os sintomas de anemia severa.

O diagnóstico precoce é fundamental, sendo baseado na demonstração de uma acentuada anemia megaloblástica, acompanhada de proteinúria assintomática, baixo nível sérico de vitamina B12 e nível normal de ácido fólico<sup>3,6,11,13</sup>. Apesar da pancitopenia e medula óssea megaloblástica, os nossos pacientes não apresentavam VCM aumentado à admissão. Na literatura existem relatos de Síndrome de Imerslund-Gräsbeck com VCM normal ou baixo, associados a transfusão<sup>11</sup>, anemia ferropriva<sup>10</sup> e b-talassemia<sup>13</sup>. Em nossos pacientes, as transfusões constantes e a associação com deficiência de ferro no segundo caso, pode ter sido a causa do VCM normal. Por problemas técnicos, as dosagens de vitaminas em nossos pacientes não puderam ser realizadas. Outros exames auxiliam no diagnóstico: o teste de Schilling confirma a má absorção de vitamina B12, independente da administração de FI<sup>11</sup>; a pesquisa de FI ativo e de receptores normais do complexo FI-vitamina B12 na mucosa ileal pode ser realizada<sup>11</sup>; a citogenética pode mostrar quebras e falhas cromossômicas distribuídas ao acaso e que desaparecem após tratamento com vitamina B12; a biópsia renal à microscopia óptica apresenta-se normal, mas à microscopia

eletrônica pode apresentar sinais de glomerulopatia crônica mesangioproliferativa<sup>3,11</sup>. O diagnóstico precoce também é fundamental para realização de triagem familiar e aconselhamento genético do casal, devido ao caráter de transmissão desta entidade. Uma hipótese é que o irmão mais velho do primeiro paciente, que faleceu aos 2 anos por anemia severa de origem desconhecida, possa ter sido portador dessa doença. A consangüinidade foi outro dado observado neste estudo, sendo já relatado por Guéant em 2 de quatro pacientes estudados<sup>10</sup>.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com deficiência de vitamina B12 por outras causas como má nutrição congênita, doenças má absorptivas de origem gastrointestinal e anomalias hereditárias de transporte<sup>8</sup>. A anemia perniciosa também deve ser considerada, caso o diagnóstico seja realizado tardiamente, e a diferenciação é feita através da ausência de FI no suco gástrico e teste de Shilling positivo com administração de FI exógeno<sup>3</sup>. A anemia de Fanconi também é diagnóstico diferencial, devido à pancitopenia em sangue periférico e quebras cromossômicas presentes à citogenética, mas é descartada pela medula óssea megaloblástica e ausência das alterações citogenéticas características de anemia de Fanconi. Há relato de Síndrome de Imerslund-Gräsbeck sem proteinúria, mas na grande maioria dos casos, a presença de proteinúria diferencia e confirma o diagnóstico desta síndrome<sup>3</sup>.

O tratamento preconizado é a administração de vitamina B12 parenteral e deve ser mantido por toda vida<sup>3</sup>. A proteinúria geralmente persiste no adulto, mas ou não há comprometimento da função renal, ou observa-se apenas um comprometimento lentamente progressivo, sem repercussão na qualidade de vida e sobrevivida a longo prazo<sup>14</sup>. O prognóstico desses pacientes habitualmente é bom e há relato de um paciente com idade de 46 anos<sup>3</sup>. Nossos

pacientes apresentaram uma resposta completa ao tratamento instituído, manifestada através da melhora dos sintomas, dos parâmetros hematimétricos e ganho ponderal imediatos ao início da terapêutica.

A presença de anemia em tenra infância e pancitopenia associada ou não a infecções de repetição e sintomas neurológicos deve direcionar à pesquisa de anemia megaloblástica e proteinúria, para caracterização desta entidade incomum, porém de grande morbidade.

### Referências bibliográficas

1. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr Scand* 1960;49:119.
2. 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.
3. Altay C, Cetin M, Gumruk F, Irken G, Yetgin S, Lalali Y. Familial selective vitamin B12 malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in a pool of Turkish patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:19-28.
4. Lin SH, Sourial NA, Lu KC, Hsueh EJ. Imerslund-Gräsbeck syndrome in a chinese family with distinct skin lesions refractory to vitamin B12. *J Clin Pathol* 1994;47:956-8.
5. Broch H, Imerslund O, Monn E, Hovig T, Seip M. Imerslund-Gräsbeck anemia. *Acta Paediatric Scand* 1984; 73: 248-53.
6. Mackenzie II, Donaldson M, Trier JS, Mathan VI. Ileal mucosa in familial selective vitamin B12 malabsorption. *N Engl J Med* 1972; 286:1021-5.
7. Wulffraat NM, De Schryver J, Bruin M, Pinxteren-Nagler E, van Dijken PJ. Failure to thrive is an early symptom of the Imerslund-Gräsbeck syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:177-80.
8. Lumbey L, Boulesteix J, Borreda D, Tuel MC, Gilbert B. Anémie mégalo-blastique chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1994;1:281-8.
9. Burman JF, Jenkins WJ, Walker-Smith JA, Phillips AD, Sourial NA, Williams CB, et al. Absent ileal uptake of IF-bound vitamin B12 in the Imerslund-Gräsbeck syndrome. *Gut* 1985;26:311-4.
10. Guéant J-L, Saunier M, Gastin I, Safi A, Lamireau T, Duclos B, et al. Decreased activity of intestinal and urinary intrinsic factor in Gräsbeck-Imerslund disease. *Gastroenterology* 1995;108:1622-8.
11. Abdelaal MA, Ahmed AF. Imerslund-Gräsbeck syndrome in a saudi family. *Acta Paediatric Scand* 1991;80:1109-12.
12. Salameh MM, Banda RW, Mohdi AA. Reversal of severe neurological abnormalities after vitamin B12 replacement in the Imerslund-Gräsbeck syndrome. *J Neurol* 1991;238: 349-50.
13. Sayli TR, Basak AN, Gumruk F, Gurgey A, Altay C. Imerslund-Gräsbeck syndrome coexisting with b-thalassemia trait. *Pediatric Hematol Oncol* 1994;11:223-5.
14. Altay C, Cetin M. Oral treatment in selective vitamin B12 malabsorption. *J Pediatric Hematol Oncol* 1997;19:245-6.

Endereço para correspondência:

Dra. Mariester Malvezzi  
 Laboratório de Hematologia - Serviço de Análises Clínicas - Hospital de Clínicas, UFPR  
 Rua General Carneiro, 181  
 Curitiba - PR - Brasil - CEP 80060-900  
 Fone: (41) 360.1800