

Olgu Sunumu

İMERSLUND-GRASBECK SENDROMU VE ERKEN ADÖLESANS DÖNEMİNDE OSTEOPOROZ BAŞLANGICI

Nevzat Aykut BAYRAK¹, Esra Tozan BAYRAK², Çağatay NUHOĞLU¹, Duygu Sömen BAYOĞLU¹, Veysel BAYOĞLU³, Ömer CERAN⁴

Özet

İmerslund-Grasbeck sendromu (İGS), vitamin B12 eksikliği ve proteinüri ile seyreden iyi prognozlu bir malabsorpsiyon sendromudur. İleri yaşlarda bu hastalarda osteoporoz gelişimi önemli bir sorundur. Bu makalede, kliniğimizde İGS düşündüğümüz ve erken adölesans döneminde radyolojik osteoporoz bulgularına rastladığımız bir hastanın tanı süreci sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: İmerslund-Grasbeck sendromu, osteoporoz, vitamin B12, proteinüri, erken adölesans.

INITIAL RADIOLOGIC FINDINGS OF OSTEOPOROSIS IN İMERSLUND-GRASBECK SYNDROME IN EARLY ADOLESCENCE

Abstract

İmerslund-Grasbeck syndrome (İGS) is a malabsorption syndrome with favorable prognosis where vitamin B12 deficiency and proteinuria is detected. One of the major problems that patients with this disease face in the elderly is osteoporosis. In this case report, we summarize the diagnostic course of a suspected İGS patient presented to our clinic with initial radiologic findings of osteoporosis in early adolescence.

Key words: İmerslund-Grasbeck syndrome, oste-

oporosis, vitamin B12, proteinuria, early adolescence

Giriş

İmerslund-Grasbeck Sendromu (İGS) (OMIM #261100), 1960 yılında tanımlanan, vitamin B12 (kobalamin) eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin görüldüğü bir malabsorpsiyon kusurudur ve otozomal resesif kalıtılır. Prevalansı batı ülkelerinde milyonda 6 olarak tahmin edilmektedir¹. Çok nadir görülmesi, diğer vitamin B12 eksikliklerine göre değişik klinik özellikler göstermesi ve hastamızda erken adölesans döneminde radyolojik osteoporoz başlangıcı bulgularının görülmesi nedeniyle güncel literatür ışığında İGS düşündüğümüz bir hasta sunulmuştur.

Vaka sunumu

Daha önceleri genel bir halsizlik yakınması olan 14 yaşındaki kız hasta, son birkaç gündür olan karın ağrısı şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. Son bir aydır artan yorgunluk ve halsizlik tarif etmekteydi. Ateş, boğaz ağrısı, ishal ve dizüri tarif etmiyordu. Herhangi bir ilaç kullanma öyküsü yoktu. Özgeçmişinde strabismus nedeniyle opere olmuştu. Beslenmesi değerlendirildiğinde pek kırmızı et tüketmediği öğrenildi. Soy geçmişinde bir özellik yoktu. Aşılı tam, hastaneye yatış veya hastayla temas öyküsü yoktu. Nöromotor ge-

1. SB Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

2. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD

3. SB Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

4. İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

lişimi yaşıyla uyumluydu. Fizik muayenesinde vücut ısısı normal, kan basıncı 90/60 mmHg olarak ölçüldü. Cilt rengi ve ağız mukozası soluktu. Solunum sesleri bilateral eşitti ve takipnesi yoktu. Kardiyovasküler sistem muayenesi doğaldı. Barsak sesleri normaldi ve epigastrik hassasiyet mevcuttu. Organomegali yoktu. İdrar renginde koyulaşma veya dışkıda kan tarif etmiyordu. Nörolojik muayenesi normaldi. Lenfadenopatisi olmayan hastanın bir tane BCG skarı vardı. Yakın zamanda bir travma geçirmemişti. Boyu 3-10 persantildeydi ve kilosu 3. persantilin altında ve 10,5 yaşın 50. persantili ile uyumluydu. Orta derecede dehidratasyonu olan hastanın yapılan tetkiklerinde lökosit: 7100 / μ L, hemoglobin: 4,8g/dL, hematokrit: %14,8 ve MCV:92,7 fL (normal değeri: 80-92fL), trombosit:108x10³ / μ L saptanması üzerine anemi tetkiki açısından kliniğimize yatırıldı. Periferik kan yaymasında hemoliz ve atipik hücre yoktu, nötrofil hâkimiyeti mevcuttu, 5-6 segmentli nötrofiller görüldü. Aktif inflamasyon bulgusu saptanmadı. Hastanın düzeltilmiş retikülositi %0,8 ve direkt coombs testi negatif olarak saptandı. Kan biyokimyasında BUN:11 mg/dl, kreatinin: 0,48 mg/dl, AST: 203 IU/l, ALT: 99 IU/l, ALP: 45 IU/l, GGT: 8 IU/l, LDH: 17940 IU/l, total bilirubin: 1,14 mg/dL, total protein: 7,8 g/dL, albumin: 4,8 g/dL, Na⁺⁺: 133 mmol/l, K⁺: 4 mmol/l, Ca⁺⁺: 9 mg/dl, P⁺: 5,1 mg/dL, Cl⁻: 98 mmol/l olarak saptandı. İdrar dansitesi normaldi, protein 100 mg/dl ölçüldü. Hematürisi ve piyürisi yoktu. Dışkıda gizli kan menfi olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonu incelemesi megaloblastik anemi ile uyumlu bulundu. Hastanın folik asit düzeyi 8,89 ng/mL (normal değeri: 4,2-19,9 ng/mL) ve vitamin B12 düzeyi 64,3 pg/mL (normal değeri: 160-970 pg/mL) olarak saptandı. Hasta-ya 1000 İg/gün intramuskuler siya-

nokobalamin tedavisi başlandı. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Hastanın 24 saatlik idrarında protein:8,6 mg/m²/saat ve mikroalbumin:80,7 mg/gün (normal değeri: <30 mg/gün) olarak ölçüldü. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özellik saptanmadı. Vitamin B12 eksikliğiyle birlikte nefritik düzeyde proteinürisi ve tubülopatisi gözlenen hasta İGS tanısıyla takibe alındı. Eşlik edebilecek patolojiler nedeniyle yapılan ileri değerlendirmede HbA1c:%4,4 (normal değeri: <%6,1), idrarda beta-2 mikroglobülin:0,31 mg/dL (normal değeri: <0,16 mg/dL) olarak saptandı. Kemik yaşı tayini için çekilen direkt el-el bileği ve dirsek grafisinde proksimal falankslarda lüsent görünüm ve belirgin trabekülasyon izlendi ve bu bulgular osteoporoz başlangıcı ile uyumlu bulundu (Resim 1). Tüm batin ultrasonografik değerlendirmesinde aksesuar dalak gözlemlendi. Bir haftalık tedavi sonucunda retikülosit krizi gözlenen hastanın bundan sonraki tedavisi düzenlenerek ayaktan takiplere başlandı.

Tartışma



Resim 1. Hastanın sol el-el bileği ve dirsek grafisi, proksimal falankslarda lüsent görünüm ve belirgin trabekülasyon artışı.

Megaloblastik anemi, hematopoetik hücrelerin DNA replikasyonundaki bir hataya bağlı bölünme kusuru nedeniyle oluşur. Kobalamin, DNA replikasyonu için kilit rol oynayan bir kofaktördür². Gıdalarla alınan kobalamin midede sindirim enzimlerinin etkisiyle kobalofilin adlı taşıyıcı proteine bağlanarak duodenuma geçer. Duodenumdaki alkali ortam ve pankreatik enzimlerin etkisiyle kobalofilinden ayrılır ve mide mukozasından salınan intrinsik faktör (İF) ile birleşir. İF-kobalamin (İFK) kompleksi ileumdaki spesifik reseptörlere bağlanarak hücre içine alınır ve kobalamin transkobalamine aktarılır. Transkobalamin-kobalamin (TK) kompleksi dolaşımda uygun reseptörlere bağlanarak vitamin B12'yi ihtiyacı olan dokulara ulaştırır¹. İGS'de gözlenen ancak nedeni tam olarak anlaşılamayan patolojik durum İFKK'nın barsak duvarından hücrelere geçişindeki bozukluktur. Bu hastalarda İF ve transkobalamin düzeyleri normal olarak saptanmaktadır.

Bu hastalık ilk defa 1960 yılında İskandinavya'da tanımlanmıştır. Son yıllarda özellikle doğu Akdeniz bölgesinden çok sayıda vaka bildirilmektedir¹. Yapılan genetik analizlerde özellikle 2 gende mutasyon saptanmıştır: Kübilin (CBUN) ve Amnionles (AMN) genleri. Özellikle Finlandiyalı hastalarda CUBN geninde 3 değişik mutasyon ve Norveçli hastalarda AMN geninde 2 değişik mutasyon tanımlanmış; ayrıca bu mutasyonlar dışında Türkiye, İsrail ve Suudi Arabistan kökenli hastalarda 2 farklı AMN ve 3 farklı CUBN mutasyonu tanımlanmıştır³. Bu genler ileal mukozadaki İFK reseptörlerinin yapısal özelliklerini kodlayan genlerdir ve kobalamin emiliminin yanı sıra böbreklerdeki protein reabsorpsiyonundan da sorumludur⁴.

Megaloblastik anemi hastalarında büyüme geriliği, tekrarlayan gastrointestinal ve respiratuar infeksiyonlar, solukluk ve halsizlik ana bulgulardır ve nöropsikiyatrik yakınmalar da gözlenebilir⁵. Genelde hastalar bu yakınmalarla başvurduklarında yapılan kan sayımı ile tanı alırlar. Tanıda makrositöz kıymetli bir bulgudur ve mutlaka belirgin aneminin bulunması şart değildir. Özellikle çok loblu nötrofillerin görülmesi megaloblastik anemileri düşündürür. Vitamin B12 dü-

zeyinde düşüklük saptandığında bunun nedeni de mutlaka araştırılmalıdır. Bitkilerde vitamin B12 bulunmadığından hikâyede sıkı vejetaryen diyet sorgulanmalıdır. Nitröz oksit maruziyeti, *Diphyllobothrium latum* infestasyonu, barsakta aşırı bakteri yükü, konjenital İF ve transkobalamin defektleri ayırıcı tanıda önemlidir. Vitamin B12 yetersizliği hiperhomosisteinemi ve metilmalonik asidüri şeklinde kendini gösterir. Endoskopik olarak atrofik gastritin gösterilememesi ile pernisiyöz anemiler dışlanabilir. Schilling testi, özellikle İF, transkobalamin kusurları ve aşırı bakteriyel yük gibi nedenlerin tanısında etkili radyonükleer bir tetkiktir ve sonuçları İGS tanısı koydurmaz. Uygulama zorlukları nedeniyle artık sık kullanılan bir yöntemdir. İGS tanısı, oral kobalamin alımı sonrasında belirgin olarak yükselmesi beklenen TK kompleksi düzeylerinin ölçümü ile konabilmektedir⁶. Ayrıca CUBN ve AMN gen mutasyonlarının gösterilmesi tanı için yeterlidir.

Megaloblastik anemisi olan bir hastada proteinüri saptandığında tanı kuvvetle muhtemel İGS'dir¹. Ancak İGS tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda proteinüri insidansının tahmin edildiği kadar yüksek olmadığı görülmüştür⁷. Bu nedenle gen mutasyonlarının gösterilmesi tanıda daha kıymetli olabilir. Yetersiz alıma, ilaç maruziyetine, infeksiyonlara ve İGS'ye bağlı vitamin B12 eksikliği uygun şekilde tedavi edildiği sürece iyi prognozludur. Bu nedenle tanıdan emin olunan durumlarda ileri tetkik gerekmez. Genellikle İGS'de proteinüri uzun dönemde de varlığını sürdürür ancak böbrek hasarına yol açmaz. Tedavisi ömür boyu kobalamin kullanılmasıdır. Hastalığın diabetes mellitus, β talasemi, dolikosefali, göz ve genitoüriner anomalilerle birlikte olabileceği bildirilmiştir^{1,8}. Ailevi olgular tanımlanmıştır⁹. İleri yaşlarda ateroskleroz, demans ve osteoporozu yol açabildiği bildirilmiştir¹. Kemik dokudaki mineral kaybının homosistein ve metilmalonik asidin osteoklastik aktiviteyi doz bağımlı olarak arttırmasından kaynaklandığı bildirilmiştir¹⁰. Hastamızda osteoporoz bulgularının erken adölesans döneminde başlaması bunu desteklemekte ve dolabildiğince en erken dönemde vitamin B12 eksikliğin tanısının konmasının gerek-

liliğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, tanı sırasında İGS hastalarının mutlaka anemik olmasının gerekmediği bilinmelidir. Uygun klinik yakınmalarla başvuran hastaların makrositoz ve hipersegmentasyon açısından periferik kan yaymasıyla değerlendirilmesi ve tam idrar tahlili ile proteinüri gözlenmesi İGS'den şüphelenmek için yeterlidir. Adölesan çağıdaki hastalarda kemik mineralizasyonu da mutlaka değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B(12) malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 19: 1–17.
2. Gräsbeck R, Salonen EM. Vitamin B12. *Prog Food Nutr Sci.* 1976; 2: 193–231.
3. Tanner SM, Li Z, Bisson R, Acar C, Öner R, Çetin M, Abdelaal MA, Ismail EA, Lissens W, Kahe R, Broch H, Gräsbeck R, de la Chapelle A. Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B12: Founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East. *Hum Mutat.* 2004; 23: 327–33.
4. Fyfe JC, Madsen M, Hojrup EI, Tanner SM, de la Chapelle A, He Q, Moestrup SK. The functional cobalamin (vitamin B12-intrinsic factor receptor) is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood.* 2004; 103: 1573–79.
5. Akarsu S. Anemilerin sınıflandırılması. *Türk Ped Arş.* 2009; 41 (özel sayı 1): 6-13.
6. Bor MV, Çetin M, Aytaç S, Altay Ç, Nexo E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. *Clin Chem.* 2005; 51: 2151-55.
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. Madhavan S, Vijayakumar M, Rajajee S, Nammalwar BR. Imerslund-Grasbeck syndrome: association with diabetes mellitus. *Indian Pediatr.* 2009; 46: 251–3.
9. Altay C, Cetin M, Gümrük F, Irken G, Yetgin S, Laleli Y. Familial selective vitamin B12 malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in a pool of Turkish patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995;12 :19-28.
10. Vaes BL, Lute C, Blom HJ, Bravenboer N, de Vries TJ, Everts V, Dhonukshe-Rutten RA, Müller M, de Groot LC, Steegenga WT. Vitamin B(12) deficiency stimulates osteoclastogenesis via increased homocysteine and methylmalonic acid. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 413–22.