

*М.С. Сатаева, Л.А. Астапкевич, Г.А. Рахимбекова, С.К. Ахматуллина, А.А. Клодзинский, Е.Д. Нефедова, Н.В. Маслова*  
 ГККП на ПХВ «Городская больница №1», г. Астана, Казахстан  
 АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Казахстан

# СИНДРОМ ИМЕРСЛУНД-ГРЕСБЕКА – ВТОРОЕ ИЗ ДРЕВНЕЙШИХ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Синдром Имерслунд-Гресбека (IGS) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефицитом витамина В12, обусловленное селективным нарушением его всасывания в кишечнике, сочетающегося, примерно в половине случаев, с умеренной протеинурией [1]. Синдром был описан в 1960г. Ольгой Имерслунд (Olga Imerslund) у членов норвежской семьи и в том же году финским исследователем Ральфом Гресбеком (Ralf Gräsbeck) [2, 3].

В настоящее время известна причина заболевания и расшифрован его патогенез. Нарушение всасывания витамина В12 в подвздошной кишке обусловлено мутацией в одном из двух генов – кубилине (cubilin – CUBN) на 10 хромосоме или амнионлессе (amnionless - AMN) [1]. Белки, закодированные CUBN и AMN формируют клеточный рецептор cubam, который обнаруживается на энтероцитах в подвздошной кишке, эпителии проксимальных почечных канальцев и на клетках желточного мешка. Cubam участвует в связывании витамина В12 и реабсорбции белка из первичной мочи [4]. Функциональная роль Cubam в желточном мешке неясна [5]. К настоящему времени идентифицированы три различные мутации гена CUBN в финских семьях и две мутации гена AMN [6]. В Турции, Израиле и Саудовской Аравии были выявлены две различных мутации AMN и три мутации CUBN [6].

Группа исследователей из Университета Огайо

на основании анализа родословных и скрининга мутаций генов CUBN и AMN пришла к заключению, что первичная мутация AMN с.208-2A>G произошла примерно 13 600 лет назад в Северной Месопотамии и распространилась до начала периода Неолита (приблизительно 9 600 лет до нашей эры) [7].

Таким образом, это второе из древнейших описанных генетических заболеваний человека после муковисцидоза. Возраст мутации CFTR deltaF508, лежащей в основе муковисцидоза, оценивается примерно в 11 000 – 52 000 лет [8].

Несмотря на то, что заболевание впервые было описано в скандинавских странах его первичным ареалом является Восточная Турция и Северный Ирак. Мутация AMN выявляется с высокой частотой в турецких, иорданских семьях и у евреев-сефардов, но не ашкенази [7].

По мнению Ральфа Гресбека распространенность IGS составляет менее 6 на 1 000 000 населения [1]. В настоящее время описано 27 пациентов из 19 семей в Финляндии (население 5,2 млн. человек) и 19 пациентов в 15 семьях в Норвегии (население 4,6 млн. человек) [1]. В мире описано более 300 случаев, при этом большинство новых случаев выявлено в странах Средиземного моря. Вполне вероятно, что при улучшении диагностики и использовании генетического скрининга распространенность IGS может оказаться более высокой, особенно в странах Средиземноморского бассейна.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Заболевание обычно диагностируется в возрасте от нескольких месяцев до четырнадцати лет. Клинические проявления могут быть неспецифическими в виде бледности, усталости, дефицита

массы тела, частых респираторных и желудочно-кишечных инфекций. При обследовании выявляется макроцитарная анемия и протеинурия. Неврологическая симптоматика встречается редко.

Подобные симптомы могут наблюдаться также у близких родственников. Дефицит витамина В12 может быть субклиническим при нормальном уровне гемоглобина. Протеинурия при IGS часто, но не во всех случаях. Протеинурию нельзя отнести ни к ти-

пичной клубочковой, ни к канальцевой. Длительное наблюдение за пациентами с IGS не выявило ни заметного изменения выраженности протеинурии, ни ухудшения почечной функции [1].

## ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз базируется на выявлении у ребенка макроцитарной, гиперхромной, мегалобластной анемии, дефицита витамина В12 и исключения дефицита фолиевой кислоты лабораторным методом. До настоящего времени диагноз IGS устанавливался путем исключения других причин дефицита цианкобаламина и клинико-генеалогического анализа. Наиболее общими причинами развития витамин В12 дефицитной анемии у детей являются строгое вегетарианство, нарушение всасывания (целиакия), инвазия широким лентецом и изменения слизистой желудка, тонкого кишечника вследствие

воспалительных, аутоиммунных заболеваний. Наиболее сложно провести дифференциальную диагностику с дефицитом витамина В12 вследствие мутации GIF гена [9]. Важными диагностическими признаками являются наличие случаев аналогичного заболевания в семейном анамнезе и выявление протеинурии. Потери белка с мочой при IGS не уменьшаются при терапии витамином В12 и считаются характерным, но не облигатным симптомом. В сложных диагностических случаях диагноз можно верифицировать на основании данных молекулярно-генетического исследования.

## ЛЕЧЕНИЕ

Так же, как и при пернициозной анемии пациенты с IGS нуждаются в пожизненной терапии кобаламином в парентеральной форме. Р. Грэсбек

рекомендует вводить препарат по 1 мг гидроксикобаламина в сутки в течение 10 дней, такие курсы повторять ежемесячно [1].

## ПРОГНОЗ

При условии проведения заместительной терапии прогноз благоприятный. Продолжительность наблюдения за пациентами составляет более 50 лет. За этот период времени не обнаружено существенных изменений почечной функции несмотря

на персистирующую протеинурию.

Ввиду редкости данного заболевания представляет интерес представленное ниже клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Б., 1990 г.р., казах. В 2011 году обратился к гематологу в связи с нарастающей в течение месяца общей слабостью, сонливостью. В ОАК была выявлена гиперхромная (МСН 36 пг), макроцитарная (MCV 108 фл), норморегенераторная (ретикулоциты 8%) анемия (гемоглобин 83 г/л; эритроциты  $1,9 \times 10^{12}/л$ ) в сочетании с умеренной тромбоцитопенией ( $106 \times 10^9/л$ ) и изменениями нейтрофилов (полисегментоз), повышением билирубина до 31,8 мкмоль/л (норма до 22 мкмоль/л). Поскольку у старшей сестры пациента в возрасте 8 лет была диагностирована витамин В12 дефицитная анемия, мама пациента до проведения исследования концентрации витаминов самостоятельно ввела внутримышечно цианкобаламин. Учитывая этот факт, цитологическое исследование костного мозга не проводилось.

Уровень витамина В12 у пациента был на нижней границе нормы – 290 пг/мл (норма 191-663), фолаты – 3,5 нг/мл (норма 3,1-17,5). При этом у сестры, которая не получала витамин В12 при отсутствии изменений в ОАК был выявлен субклинический дефицит витамина В12 – 107,8 пг/мл.

Из дополнительных особенностей – у пациента выявлялась стойкая протеинурия от 0,016 до 0,049

г/л. У пациента была исключена глистная инвазия, атрофический гастрит, синдром мальабсорбции.

В результате терапии цианкобаламином был достигнут ретикулоцитарный криз (повышение уровня ретикулоцитов с 7% до 168%), повышение уровня тромбоцитов (с 115 до 543 тыс/мкл), уровня гемоглобина (с 83 до 111 г/л) при снижении среднего объема эритроцитов (до 101 фл) и нормализация среднего содержания гемоглобина в эритроците (33 пг), снижения СОЭ с 19 до 2 мм/час.

Данный случай интересен тем, что заболевание было диагностировано позже, что возможно связано с наличием аналогичного случая в семье и применением витамина В12. У пациента отсутствовали признаки отставания в физическом развитии. Второе, на что важно обратить внимание – этническая принадлежность пациента. В семье по вертикали у пациента отсутствовали выходцы из стран восточного средиземноморья. IGS является заболеванием для которого не установлена четкая связь с национальностью и необходимы дальнейшие исследования распространенности мутаций генов CUBN и AMN в различных популяциях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grasbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). Orphanet journal of rare diseases. 2006 1:17 1-6.
2. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. Acta Paediatr. Scand. 1960; 119(Suppl.):1-115.
3. Grasbek R., Gordin R. et al. Selective vitamin D12 malabsorbtion and proteinuria in young people: syndrome. Acta Med. Scand. 1960; 167: 289-96.
4. Fyfe J.C., Madsen M., Hojrup P. et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. Blood. 2004;103:1573–1579.
5. Pedersen G.A., Chakraborty S., Steinhauer A.L. at al. AMN directs endocytosis of the intrinsic factor-vitamin B(12) receptor cubam by engaging ARH or Dab2. Traffic. 2010;11:706–720.
6. Tanner S.M., Li Z., Bisson R. et al. 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, 23:327-333.
7. Beech C.M., Liyanarachchi S., Shah N.P. et al. Ancient founder mutation is responsible for Imerslund-Gräsbeck Syndrome among diverse ethnicities Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:74. <http://www.ojrd.com/content/6/1/74>
8. Mateu E., Calafell F., Ramos M.D. et al. Can a place of origin of the main cystic fibrosis mutations be identified? Am J Hum Genet 2002, 70:257-264.
9. 9. Tanner S.M., Li Z., Perko J.D. et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. Proc Natl Acad Sci USA 2005, 102:4130-4133.

*Материал поступил в редакцию 13.12.2012 г.*