

Homozygot mutation i intrinsic factor-genet hos et barn med svær vitamin B₁₂-mangel

Tina Lund Leunbach¹, Preben Johansen², Stephan M. Tanner³, Ralph Gräsbeck⁴, & Jon Helgestad¹

Vitamin B₁₂ (B₁₂)-mangel hos børn ses sjældent i ilande. B₁₂-mangel hos nyfødte er beskrevet hos børn af mødre på vegetar- eller veganerkost. Øvrige børn med B₁₂-mangel har oftest generelle malabsorptions-tilstande. Meget sjældent findes der arvelig juvenil megaloblastisk anæmi på grund af Imerslund-Gräsbecks syndrom (IGS), homozygot mutation i *gastric intrinsic factor*-genet (*GIF*), mangel på transcobalamin eller mutationer i andre enzymer i cobalamin-stofskiftet [1, 2].

SYGEHISTORIE

En tidligere sund og rask dreng på 28 måneder, der blev ernæret på almindelig dansk kost, blev indlagt med blegthed og i dårlig trivsel (Figur 1). Drengen havde gennem vinteren været skrantende med feber, enkelte opkastninger og tiltagende træthed. Ved indlæggelsen var han ligbleg, vågen og stille, men opmærksom. Respirationsfrekvensen var på 35/minut, pulsen på 134/minut. Man kunne høre en systolisk mislyd over prækordiet. Drengen var alderssvarende og havde normal tonus i alle ekstremiteter. Han havde en temperatur på 38,2 °C.

Man tog blodprøver (Tabel 1), og barnet fik blodtransfusion. Blodudstrygninger viste makrocytære erythrocytter og hypersegmenterede neutrofile granulocytter uden maligne celler. Cobalamin, homocystein og metylmalonat blev analyseret (Tabel 1). Der blev ikke påvist proteinuri ved urinstiks.

Der var makrocytær anæmi på grund af cobalaminmangel. Diagnosen verificeredes gennem respons på cobalaminbehandling.

Man startede med intramuskulært administreret cyanocobalamin 1 mg ugentligt i fire uger og derefter hver 14. dag, hvorefter intervallet endelig blev øget til månedlige injektioner. Man gav glycidferdråber på grund af forventet øget erythropoiese.

Blodprøverne korrigeredes, og barnet kom i trivsel (Figur 1). Efter start på cyanocobalamin klagede drengen over natlige benkramper. Cyanocobalamin kan give muskelømhed [1]. Man skiftede til hydroxocobalamin, og klagerne ophørte.

Man tog blodprøver fra begge forældre (Tabel 1). Faren, der i øvrigt var rask, havde overraskende subkliniske tegn på B₁₂-mangel. Gastroskopi med biopsi

viste ikke noget patologisk. Mavesaft blev ikke undersøgt. Han blev herefter også behandlet med månedlige B₁₂-injektioner.

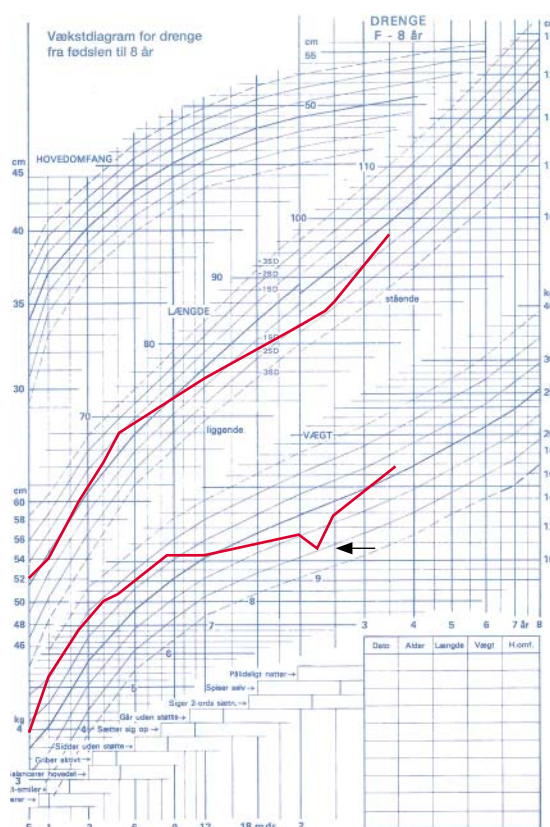
Patientens lillesøster, der var 15 måneder gammel, kom senere med begyndende vækststagnation, der havde varet siden seks månedersalderen. Hun havde også B₁₂-mangel (Tabel 1).

Man mistænkte en genetisk defekt i optaget af cobalamin. Man valgte at undersøge *GIF*. Eksoner fra *GIF* blev amplificeret med polymerasekædereaktion, analyseret ved *single strand conformation polymorphism* og DNA-sekventeret på *ABI PRISM 3730 DNA analyser* (Applied Biosystems). Barnet havde en homozygot *missense*-mutation, 1222G > A; E408K, i *GIF*-exon 9 på kromosom 11, hvilket resulterende

KASUISTIK

- 1) Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,
- 2) Patologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,
- 3) The Ohio State University – Human Cancer Genetics Program, Ohio, USA, og
- 4) Minerva Foundation Institute for Medical Research, Biomedicum Helsinki, Finland

FIGUR 1





TABEL 1

Blodprøver fra vækststagneret 28 måneder gammel dreng med svær B₁₂-mangel og makrocytær anæmi. Drengens raske far havde subkliniske tegn på B₁₂-mangel. Senere tilkom lillesøsteren på 15 måneder med begyndende vækststagnation og tegn på B₁₂-mangel. Drengen havde homozygot mutation i *intrinsic factor*-genet. Søsteren blev ikke testet.

	Børn			Forældre (RI)	
	dreng	søster	RI	mor	far
Hæmoglobin, mmol/l	2,7	7,5	6,5-8,9	8,6 (7,1-9,3)	9,3 (8,1-10,3)
Erytrocytvolumenfraktion	0,12	0,37	0,28-0,42	0,41 (0,35-0,46)	0,43 (0,40-0,50)
Middelcellevolumen, fl	104	80,6	70-89	84 (82-98)	83 (82-98)
Retikulytter, milliard/l	14	33	29-83		
Trombocytter, milliard/l	88		165-435	186 (165-400)	393 (145-350)
Leukocytter, milliard/l	4,3		4,5-12,5	7,4 (3,5-10)	6,9 (3,5-10)
Laktatdehydrogenase, U/l	3.606		155-450		
Alanin-aminotransferase, U/l	48		5,0-35		
Bilirubin, mikromol/l	36		5,0-25		
Cobalamin, pmol/l	27	160	200-600	624 (200-600)	262 (200-600)
Homocystein, mikromol/l	38,3		< 12		
Metylmalonat, mikromol/l	14,73	3,86	< 0,28	0,18 (< 0,28)	0,53 (< 0,28)
Coombs test	Negativ				

RI = Referenceinterval; fl = femtoliter ($\times 10^{-15}$ l).

i substitution af glutaminsyre med lysin. Moren og faren var heterozygote i samme locus. *GIF*-exon 9 blev undersøgt i flere end 200 kontrolpersoner, men mutationen 1222G > A; E408K blev kun fundet i familien til drengen. Forældrene ønskede foreløbig ikke, at lillesøsteren skulle testes.

DISKUSSION

Mutationen 1222G > A; E408K, i *GIF*-exon 9 på kromosom 11 er ikke beskrevet tidligere [3]. Vi kender ikke hyppigheden af mutationen i normalbefolkningen. Det kliniske billede hos drengen med vækststagnation og svær makrocytær anæmi på grund af B₁₂-mangel, en far med subkliniske tegn på B₁₂-mangel og en lillesøster med klinisk B₁₂-mangel støtter en genetisk årsag til denne sjældne lidelse. Mutationen er forenelig med mangel på funktionsdygtigt *intrinsic factor*. Etablering af en entydig sammenhæng mellem sygdommen og mutationen vil kræve, at man undersøger patientens *intrinsic factor* (mangler proteinet, kan det ikke binde B₁₂ eller ikke binde til sin receptor?), eller endnu bedre: at man udtrykker *intrinsic factor* med den pågældende mutation og påviser, hvilken effekt det vil have på syntese og funktion.

Man har foreslået, at patienter, der er under mistanke for arvelig juvenil B₁₂-mangel rutinemæssigt skal diagnosticeres og karakteriseres ved deres genstatus [3]. Individuer, der var under mistanke for IGS uden proteinuri, er retrospektivt efter genundersøgelser blevet omklassificeret til at have mutationer i *GIF* [3].

Det er vigtigt, at B₁₂-mangel erkendes tidligt. Langvarig B₁₂-mangel kan give permanente neurologiske skader [1]. Det er overraskende, at drengen var aldersvarende på trods af alvorlig makrocytær anæmi, udtalt B₁₂-mangel og vækststagnation. Det er dog kendt, at børn med B₁₂-mangel kan have få neurologiske symptomer [1].

Vi har beskrevet B₁₂-mangel hos en familie, i hvilken moren og faren er heterozygote for en mutation i *GIF*, og hvor indekspersonen er homozygot. Yderligere studier er påkrævet for at fastslå, om den påviste mutation er sygdomsrelateret og medfører, at *intrinsic factor* ikke fungerer.

KORRESPONDANCE: Tina Lund Leunbach, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, 9000 Aalborg. E-mail: tll@rn.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Ralph Gräsbeck har modtaget støtte til vitamin B₁₂-forskning fra Medicinska Understödsföreningen Liv och Hälsa, Helsinki, Finland. Stephan M. Tanner har modtaget støttet fra Grant CA 16058 fra National Cancer Institute, USA.

FØRST PÅ NETTET: 21. februar 2011

ANTAGET: 7. september 2010

LITTERATUR

1. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B₁₂ malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:17.
2. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol* 2010;148:195-204.
3. Tanner SM, Li Z, Perko JD et al. Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *PNAS* 2005;102:4130-33.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 8. august 2011 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (S-01-EC-03) Dorzolamid »STADA« øjendråber*, PharmaCoDane ApS
- (N-06-AX-18) Edronax tabletter*, Orifarm A/S
- (L-02-BG-04) Letrozol »Stada« tabletter*, PharmaCoDane ApS
- (L-04-AA-06) Mykofenolatmofetil »Mylan« tabletter*, Mylan ApS
- (R-03-BA-02) Pulmicort Turbohaler inhalationspulver*, PharmaCoDane ApS
- (R-01-AD-05) Rhinocort Aqua næsespray*, EuroPharmaDK ApS
- (R-03-AK-06) Seretide Diskus inhalationspulver*, ChemVet Pharma ApS
- (N-07-XX-06) Tetmodis tabletter*, CampusPharma AB

Der ydes generelt klausuleret tilskud til følgende lægemiddel:

- (J-07-BC-01) Engerix-B injektionsvæske*, EuroPharmaDK ApS

Lægemidlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Personer med Downs syndrom eller personer der har været udsat for relevante stikuheld. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 8. august 2011.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.