

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO DE FIN DE GRADO EN
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA
(2018-2019)

Estudio anatómico del íleon. El Síndrome de
Imerslund - Gräsbeck y su repercusión en la
nutrición.

Autora: Andrea Mediero García

Tutora: Dra. Isabel San José Crespo

Departamento de Anatomía y Radiología

RESUMEN

El déficit de vitamina B12 o cobalamina repercute directamente en el estado nutricional del ser humano, pues por su naturaleza es imprescindible para la vida. Sin embargo, existen alteraciones que impiden la adecuada absorción de dicha vitamina a nivel intestinal. Entre ellas se encuentra el síndrome de Imerslund – Gräsbeck, cuyo origen es congénito autosómico recesivo ^(1,2).

Esta enfermedad, descubierta a mediados del siglo pasado, supuso un desconcierto para los profesionales de la salud ya que no se podía determinar su origen. Se observó que los pacientes no eran capaces de absorber la cobalamina por vía oral y además cursaba con proteinuria ^(1,3).

El conocimiento de la etiopatogenia del síndrome de Imerslund – Gräsbeck se ha ampliado en gran medida gracias a la aparición de los estudios genéticos que permiten un diagnóstico precoz de la enfermedad, y por tanto un mejor pronóstico. En cuanto al tratamiento, se ha llegado a un consenso que beneficia al cien por cien de los pacientes y carece de efectos secundarios importantes ^(1,4).

PALABRAS CLAVE

Vitamina B12, síndrome de Imerslund – Gräsbeck, anemia megaloblástica, proteinuria, estado nutricional.

ABSTRACT

The vitamin B12 or cobalamin deficiency directly affects the nutritional status of the human being, since by its nature is essential for life. However, there are alterations that prevent the adequate absorption of this vitamin at terminal small gut level. Among them, there is the Imerslund – Gräsbeck syndrome, whose origin is autosomal recessive congenital ^(1,2).

This disease, which was discovered in the early sixties, had an impact on health professionals since its origin could not be determined. It was reported that patients were not able to assimilate cobalamin orally and also had proteinuria ^(1,3).

The knowledge of the etiopathogenesis of the Imerslund - Gräsbeck syndrome has been greatly extended thanks to the appearance of genetic studies that allow an early diagnosis and therefore, a better prognosis of the disease. Regarding treatment, there is one that benefits a hundred percent of the patients and it lacks important side effects ^(1,4).

KEYWORDS

Vitamin B12, Imerslund – Gräsbeck syndrome, megaloblastic anemia, proteinuria, nutritional status.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	7
2. INTRODUCCIÓN	8
3. OBJETIVOS	9
4. DESARROLLO TEÓRICO-PRÁCTICO DE LA ANATOMÍA DEL ÍLEON	10
4.1 INTRODUCCIÓN.....	10
4.2 MATERIAL Y MÉTODOS	12
4.3 RESULTADOS	14
4.3.1 ESTUDIO MACROSCÓPICO DEL ÍLEON (MORFOLOGÍA)	14
4.3.2 ESTUDIO MICROSCÓPICO DEL ÍLEON (HISTOLOGÍA).....	22
4.4 DISCUSIÓN	23
5. TRABAJO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: SÍNDROME DE IMERSLUND-GRÄSBECK (IGS) O ANEMIA MEGALOBLÁSTICA DEBIDA A MALABSORCIÓN SELECTIVA DE VITAMINA B12 CON PROTEINURIA	25
5.1 INTRODUCCIÓN	25
5.2 MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
5.3 RESULTADOS.....	27
5.4 DISCUSIÓN.....	30
6. PAUTA DIETÉTICA	33
6.1 RECOMENDACIONES GENERALES.....	33
6.2 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL CALÓRICA	34
6.3 DISTRIBUCIÓN DE LAS COMIDAS	34
7. CONCLUSIONES	35
8. BIBLIOGRAFÍA	36
9. ANEXOS	40
9.1 ANEXO 1	40
9.2 ANEXO 2	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algunos de los utensilios utilizados en la realización de la disección	13
Figura 2. Región abdominal anterior con incisiones.	15
Figura 3. Imagen donde se aprecia la piel posterior y la vista anterior del tejido subcutáneo.	15
Figura 4. Imagen donde se aprecian la vaina anterior de los rectos y el tejido celular subcutáneo.	16
Figura 5. Imagen donde se aprecian los músculos anterolaterales del abdomen	17
Figura 6. Imagen donde se aprecia la cavidad visceral del abdomen.	18
Figura 7. Extensión del omento mayor.	18
Figura 8. Vista inferior del hígado y vesícula biliar con barro biliar.	19
Figura 9. Imagen donde se representan las asas intestinales.	19
Figura 10. Vista de la unión ileocecal.	20
Figura 11. Vista del mesenterio en una asa ileal.	20
Figura 12. Disección de la vascularización de una asa ileal.	21
Figura 13. Portas con muestras del íleon teñidas con hematoxilina – eosina (H-E). ...	22
Figura 14. Vista de una vellosidad del íleon con microvellosidades (flechas) y lámina propia (LP) (200x).	22
Figura 15. Imagen histológica del íleon H-E (40x).	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Lista de alimentos permitidos, limitados y desaconsejados para los pacientes.	40
Tabla 2. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española en infancia y adolescencia.	42

LISTA DE ABREVIATURAS POR ORDEN ALFABÉTICO

1. **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
2. **AGM:** Ácidos grasos monoinsaturados.
3. **AGP:** Ácidos grasos poliinsaturados.
4. **AGS:** Ácidos grasos saturados.
5. **AG trans:** Ácidos grasos trans.
6. **C:** Ciego.
7. **ELA:** Esclerosis Lateral Amiotrófica.
8. **FI:** Factor Intrínseco.
9. **G:** Gramos.
10. **HCO:** Hidratos de carbono.
11. **H – E:** Hematoxilina – Eosina.
12. **I:** Íleon.
13. **IGS:** Síndrome de Imlerslund – Gräsbeck.
14. **IMC:** Índice de masa corporal.
15. **KDa:** Kilodalton
16. **Kg:** kilogramos
17. **LP:** Lámina propia.
18. **Metilmalonil – CoA:** Metilmalonil - Coenzima A.
19. **Mg:** miligramo
20. **RDI:** Ingestas diarias recomendadas
21. **SNC:** Sistema nervioso central.
22. **Succinil – CoA:** Succinil – Coenzima A.

23. VCT: Valor calórico total.

24. Vit. B12 – FI: Vitamina B12 – Factor Intrínseco.

25. μ : Micra.

1. JUSTIFICACIÓN

Este trabajo comenzado el presente curso (2018-2019), sigue la misma línea de investigación realizada en cursos anteriores en la que se abarca un estudio anatómico a través de un análisis teórico y posterior disección, que van a constituir la base para realizar la revisión bibliográfica en base a las alteraciones del tracto digestivo que se ha estudiado; que en este caso es el íleon.

La vitamina B12 o cobalamina, cuya absorción se produce en el íleon, desempeña un papel muy importante en el estado nutricional del ser humano. Sin esta vitamina no sería posible la supervivencia de los individuos debido a que interviene en procesos tan importantes como la división celular de células sanguíneas y el correcto mantenimiento del sistema nervioso central (SNC) ⁽⁵⁾.

Cuando existe déficit, inicialmente se produce la anemia megaloblástica, sin embargo, las lesiones en el SNC serán a largo plazo, aunque irreversibles ⁽⁵⁾.

La extensión de este déficit a nivel mundial es común, y se debe principalmente tanto a problemas en la absorción de dicha vitamina ⁽⁴⁾ como al difícil acceso que tienen algunos países a productos de origen animal, que constituyen la única fuente de la vitamina B12 ⁽⁵⁾.

Por otra parte, existen déficits congénitos, como ocurre en el síndrome de Imerslund – Gräseck, que constituyen la causa más común de deficiencia juvenil de cobalamina en Europa y Norteamérica ⁽⁴⁾. Si estos enfermos no son tratados a tiempo, el pronóstico es fatal por la incapacidad en dichos pacientes de absorber la vitamina B12 por vía oral y la aparición de los síntomas de la enfermedad en edades tempranas ^(1,3,4).

2. INTRODUCCIÓN

El déficit moderado de vitamina B12 o cobalamina en el ser humano es una condición frecuente a nivel mundial cuyas causas principales son: los problemas en la absorción de dicha vitamina (sobre todo en infancia y en la vejez) y la reducida ingesta de productos de origen animal en los países en vías de desarrollo ^(1,5).

Si este déficit no es detectado y corregido a tiempo, puede desencadenar consecuencias irreversibles en el sistema nervioso central como neuropatía periférica, depresión, deterioro cognitivo y demencia ⁽⁶⁾.

El síndrome de Imerslund – Gräsbeck es una enfermedad que cursa con malabsorción selectiva incorregible de la cobalamina junto con el factor intrínseco. Pertenece al grupo de enfermedades raras congénitas. Debido a la mejora de la calidad de vida, estas enfermedades tienen un mejor pronóstico tanto por los avances diagnósticos como los terapéuticos ^(1,4).

Debido a la aparición de nuevas alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad (con un recuento total de 69 en 2017) la dificultad en el diagnóstico podría verse incrementada ⁽⁷⁾. Otro inconveniente añadido consiste en que no todos los países tienen acceso a la realización de estudios genéticos y a los tratamientos, que pueden llegar a ser muy costosos en determinadas enfermedades.

Hoy en día hay un único tratamiento posible que consiste en la administración mensual de cobalamina por vía intramuscular durante toda la vida, consiguiendo de esta manera mantener unos niveles adecuados de vitamina B12 ^(1,4).

3. OBJETIVOS

Objetivo principal.

Conocer cómo el Síndrome de Imerslund - Gräsbeck repercute en la nutrición del ser humano y si las pautas dietéticas pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Objetivos secundarios.

1. Obtener una visión integral del aparato digestivo y las consecuencias que tiene esta enfermedad.
2. Profundizar en los conocimientos sobre la anatomía y la histología del íleon que ayudan a entender esta alteración.
3. Realizar un análisis, mediante revisión bibliográfica, de la situación actual del síndrome de Imerslund – Gräsbeck.
4. Adquirir competencias transversales mediante el manejo de instrumental en la técnica de la disección anatómica y en el manejo de bases de datos mediante el estudio de revisión bibliográfica.
5. Establecer los posibles beneficios de un plan dietético en la enfermedad.
6. Delimitar el papel que debe jugar el dietista - nutricionista en el tratamiento para lograr una mejora del estado nutricional.

4. DESARROLLO TEÓRICO-PRÁCTICO DE LA ANATOMÍA DEL ÍLEON

4.1 INTRODUCCIÓN.

El íleon constituye tres quintas partes distales del intestino delgado, situándose mayoritariamente en el cuadrante inferior derecho del abdomen con una longitud de aproximadamente 3,5 metros.

Su extensión está comprendida desde la desembocadura del yeyuno hasta la luz del intestino grueso a través de dos solapas proyectadas conocidas como válvula ileocecal, cuya función es regular el paso del contenido desde el íleon hasta el ciego y prevenir un posible reflujo al íleon ⁽⁸⁾.

Aunque entre yeyuno e íleon no exista un punto diferenciador a simple vista, cabe destacar que existen diferencias importantes entre ambos tramos del intestino delgado ⁽⁹⁾.

A nivel morfológico, los vasos que irrigan tanto el yeyuno como el íleon no presentan la misma distribución. El yeyuno se encuentra más irrigado que el íleon, por lo tanto, presenta mayor número de vasos rectos y con una mayor longitud. Las arcadas yeyunales son denominadas de primer orden debido a que poseen mayor tamaño que las arcadas ileales, que se denominarían de segundo y tercer orden. Sin embargo, estas últimas son más numerosas ⁽⁹⁾.

Respecto al diámetro, a medida que nos acercamos al intestino delgado distal, va disminuyendo el calibre, por lo que el íleon presenta menos diámetro que el yeyuno ⁽¹⁰⁾.

A nivel histológico, el íleon presenta vellosidades más cortas y los pliegues circulares son de menor tamaño respecto al yeyuno, donde se produce un mayor volumen de absorción ⁽⁹⁾.

RELACIONES DEL ÍLEON

Es un órgano intraperitoneal, ya que está íntegramente cubierto por peritoneo visceral.

Las relaciones del íleon son ^(8,9):

- **Relación anterior:**
Porción libre del epiplón mayor con colon ascendente y parte del transverso.
- **Relación posterior:**
Órganos retroperitoneales como los riñones, los uréteres y vasos (aorta y vena cava inferior).
- **Lateral:**
Ciego y colon ascendente (derecha).
Colon descendente y sigmoide (izquierda).
- **Superior:**
Colon, mesocolon transverso y duodeno.
- **Inferior:**
Órganos situados en la cavidad pélvica como útero, vejiga y recto.

VASCULARIZACIÓN DEL ÍLEON

La porción proximal del íleon está irrigada por la arteria mesentérica superior, de la que parten las arterias ileales que se introducen entre dos capas de mesenterio y se anastomosan formando arcos o arcadas ⁽⁸⁾. Estas desembocan en los vasos rectos que irrigan el tubo ileal propiamente dicho.

La porción terminal del íleon está irrigada por la arteria ileocólica.

En cuanto a la irrigación venosa, parten del íleon las llamadas venas ileales y venas ileocólicas que terminan por desembocar en la vena mesentérica superior ⁽⁸⁾.

IRRIGACIÓN LINFÁTICA

Los vasos linfáticos que parten del íleon van a parar a los nódulos mesentéricos superiores que drenan en los nódulos preaórticos ⁽⁸⁾.

Cabe destacar que, en el íleon existen unas conformaciones denominadas placas de Peyer. Se trata de agrupaciones de folículos linfoides en el borde antimesentérico ⁽⁸⁾. Se alcanza el número máximo de las mismas alrededor del periodo de la adolescencia y a partir de ahí van disminuyendo con la edad.

INERVACIÓN EXTRÍNSECA

- Fibras simpáticas: su origen reside en T8-T10 y alcanzan el plexo nervioso

mesentérico a través de los troncos simpáticos y los nervios espláncnicos torácicos abdominopélvicos ⁽¹⁰⁾.

- Fibras parasimpáticas: proceden del tronco vagal posterior.
- Las neuronas presinápticas conectan con neuronas parasimpáticas postsinápticas en los plexos mientérico y submucoso ubicados en la pared intestinal.
- Fibras sensoriales aferentes viscerales.

INERVACIÓN INTRÍNSECA (SISTEMA ENTÉRICO)

Circuito neuronal local que contiene neuronas sensitivas y motoras, las cuales reciben estímulos de neuronas simpáticas posganglionares y parasimpáticas preganglionares. Están organizadas en dos plexos conectados entre sí ⁽⁸⁾:

- o Plexo mientérico: situado entre capa muscular circular y longitudinal.
- o Plexo submucoso: situado entre capa muscular de la mucosa y circular.

4.2 MATERIAL Y MÉTODOS.

Previamente a comenzar la disección, se realizó un estudio teórico del intestino delgado, así como de las estructuras con las que se relaciona incluyendo inervación y vascularización. Para ello se acudió a distintos atlas de anatomía ⁽¹¹⁾ y libros de anatomía del aparato digestivo. El objetivo de esta parte fue familiarizarse con la morfología del abdomen, las vísceras que contiene el mismo y la arquitectura del intestino delgado para realizar un correcto trabajo de disección.

A continuación, comenzó la parte práctica en la sala de disecciones de la Facultad de Medicina donde la tutora confirió el material necesario y ofreció las pautas a seguir.

Para llevar esta parte a cabo, se utilizaron los siguientes materiales:

- Cadáver humano conservado con formol. Mujer de 49 años fallecida a causa de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en 2014.
- Instrumentos para realizar la disección:
 - Bata de laboratorio y guantes de látex.
 - Bolsa de plástico. En ella está introducido el cadáver.

- Cámara frigorífica. Se introduce el cadáver cuando se termina la jornada de trabajo con el fin de conservarlo y retrasar el deterioro de los tejidos.
- Flexo. Para tener una mejor iluminación de los tejidos menos visibles.
- Hojas de bisturí desechables. Se acoplan en la manga del bisturí para realizar las incisiones pertinentes.
- Libros de anatomía general y atlas de anatomía. Útiles como guía durante la disección para ayudar a diferenciar las estructuras.
- Mangas de bisturí.
- Móvil con cámara fotográfica para realizar fotografías del proceso.
- Pinzas dentadas cuyo fin es sujetar los tejidos. (Figura 1 (2)).
- Pinzas sin dientes cuyo fin es sujetar aquellos tejidos susceptibles de romperse. (Figura 1 (1)).
- Pinzas pequeñas. Sujetan tejidos donde se necesite una mayor precisión. (Figura 1 (3)).
- Sábanas. Mantienen la humedad del cadáver.
- Sonda acanalada. Su función es ayudar a separar los vasos.
- Spray con disolución de formol al 4% para permitir la conservación del cadáver en el periodo durante el cual se realiza la disección.
- Tijeras normales. Para realizar cortes en las zonas más prominentes. (Figura 1 (4)).
- Tijeras pequeñas. Para realizar cortes más precisos y ayudar en la disección de zonas más delicadas como son los vasos. A diferencia de las tijeras normales, estas presentan punta para facilitar la disección de los tejidos. (Figura 1 (5)).
- Útiles para la limpieza del material al finalizar cada jornada del trabajo de disección.

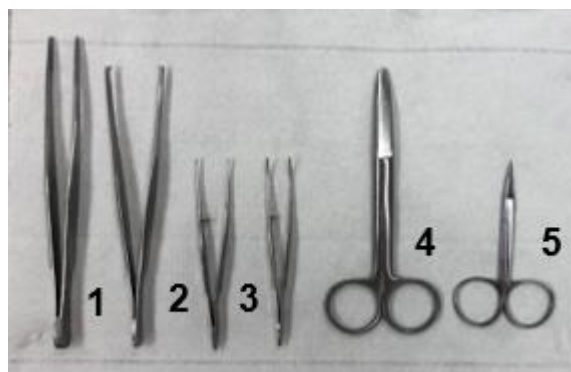


Figura 1. Algunos de los utensilios utilizados en la realización de la disección

4.3 RESULTADOS.

4.3.1 ESTUDIO MACROSÓPICO DEL ÍLEON (MORFOLOGÍA).

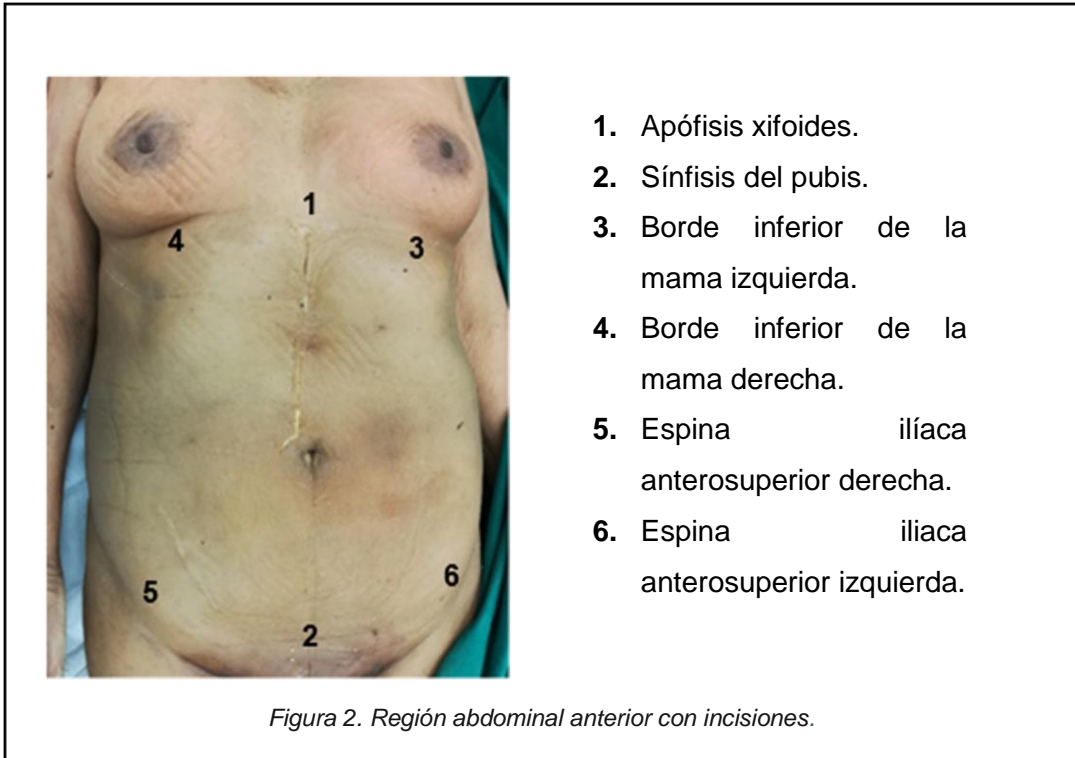
Este estudio abarca el trabajo de disección para observar las diferentes estructuras del aparato digestivo abdominal, sus relaciones con otras estructuras y una posterior disección más exhaustiva de las asas ileales.

Para comenzar, se coloca el cadáver en decúbito supino sobre una mesa de disección.

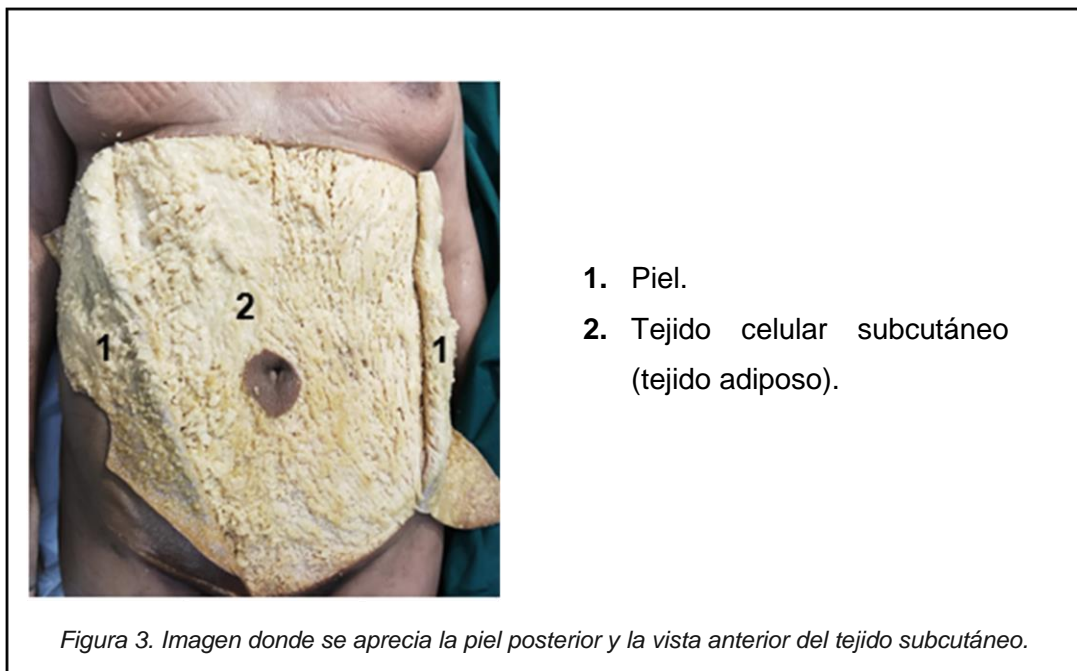
Teniendo el abdomen al descubierto, se procede a hacer las siguientes incisiones con ayuda de un bisturí. (Figura 2):

- Incisión vertical desde apófisis xifoides a sínfisis del pubis bordeando la cicatriz umbilical por ambos lados.
- Incisión horizontal superior desde apófisis xifoides recorriendo los bordes inferiores de las mamas.
- Incisión horizontal inferior desde la sínfisis del pubis a la altura de los pliegues inguinales hasta las espinas iliacas anterosuperiores derecha e izquierda.

Estas incisiones van a permitir una observación de todos los cuadrantes en los que se divide la cavidad abdominal, y más concretamente el cuadrante inferior derecho, región donde se encuentra mayoritariamente el íleon.

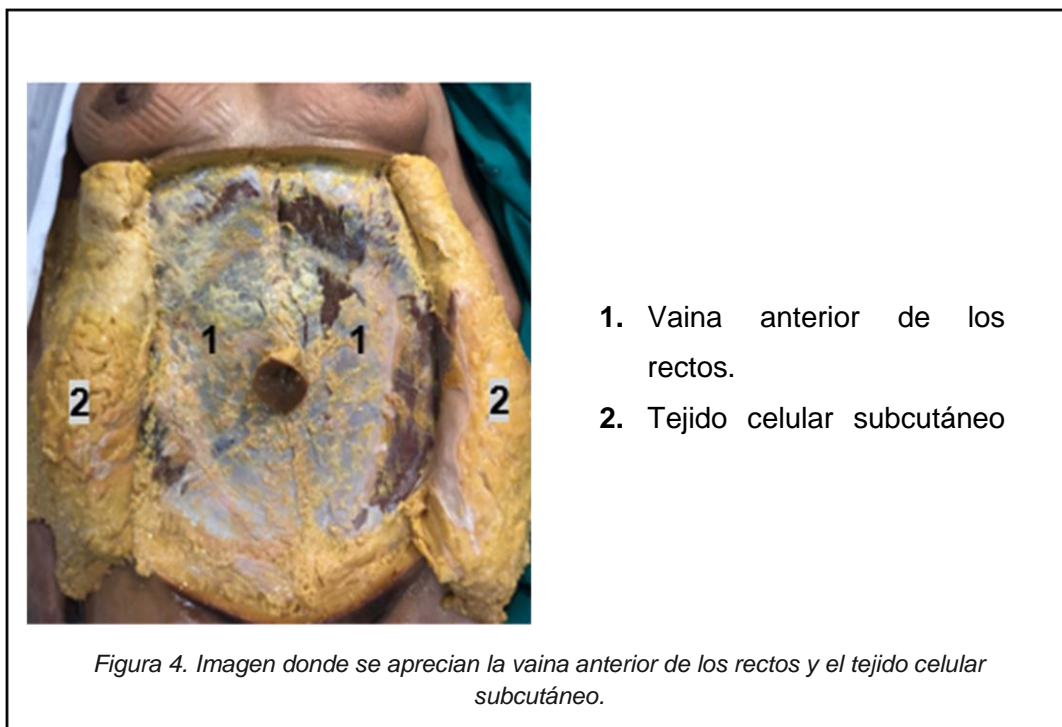


Una vez realizadas las incisiones, se procede a separar la piel del tejido celular subcutáneo con ayuda de pinzas dentadas. Se sigue un sentido medio-lateral de modo que se obtienen dos “hojas” a ambos lados del abdomen. (Figura 3).



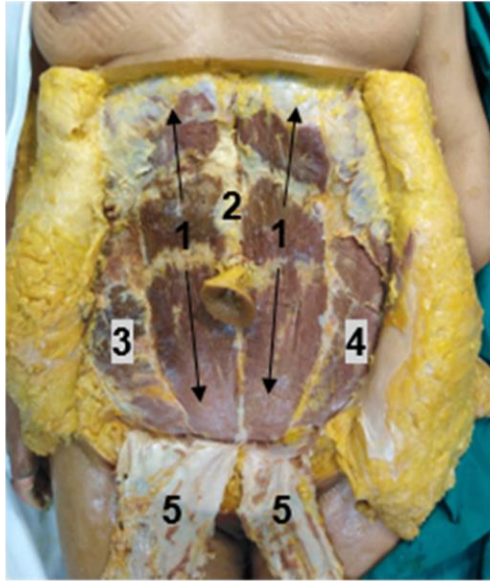
Partiendo de los puntos iniciales de incisión realizados, se profundizan las incisiones para retirar el tejido celular subcutáneo del mismo modo que se ha realizado con el tejido epitelial. Con esta operación se deja al descubierto la vaina anterior de los rectos, que se trata de una fina capa de tejido conjuntivo, de aspecto membranoso y con poca presencia de tejido adiposo (Figura 4 (1)).

Para retirar la vaina anterior de los rectos, no se realiza la misma operación que con los anteriores tejidos, sino que se retira hacia el inferior del abdomen realizando 2 incisiones medio-laterales, 2 incisiones laterales con sentido supero-inferior y la incisión realizada al comienzo desde la apófisis xifoides hasta la sínfisis del pubis.



Una vez hecho, se hallan los músculos anterolaterales del abdomen entre los que destacan el recto del abdomen (separado por la línea alba), y los músculos oblicuos externos derecho e izquierdo (Figura 5).

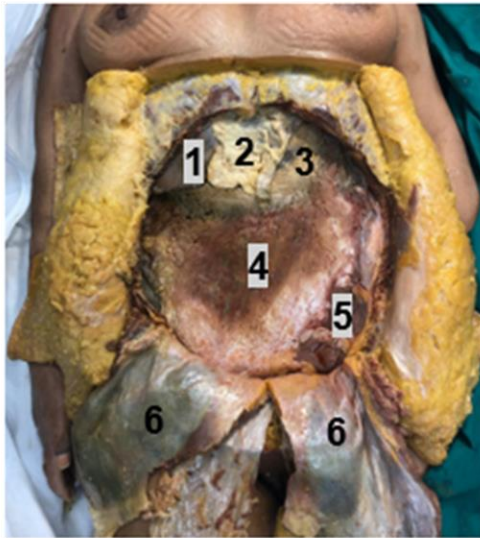
Sin embargo, no se pudieron observar los músculos oblicuos internos ni los transversos del abdomen debido a que se retiraron las capas musculares de una vez, del mismo modo que la vaina anterior de los rectos para dar con la cavidad visceral del abdomen.



1. Recto del abdomen.
2. Línea alba o línea media.
3. Músculo oblicuo externo derecho.
4. Músculo oblicuo externo izquierdo.
5. Vaina anterior de los rectos.

Figura 5. Imagen donde se aprecian los músculos anterolaterales del abdomen.

Tras retirar las capas musculares del abdomen, se halla la cavidad visceral del abdomen donde, a primera vista se pueden apreciar el hígado, el ligamento falciforme del hígado, el omento menor que cubre estómago y páncreas y el omento mayor adherido en flanco derecho que cubre intestino delgado y colon. El omento mayor está irrigado por ramas de la arteria esplénica: arteria gastro-omental izquierda y ramas de la arteria gastroduodenal (arteria gastro-omental derecha) ⁽⁶⁾. Se observa también que parte del colon sigmoide no está cubierto por el omento mayor. (Figura 6).



1. Hígado (lóbulo derecho).
2. Ligamento falciforme del hígado.
3. Omento menor.
4. Omento mayor.
5. Colon sigmoide.
6. Hoja posterior de la vaina de los rectos.

Figura 6. Imagen donde se aprecia la cavidad visceral del abdomen.



Figura 7. Extensión del omento mayor.

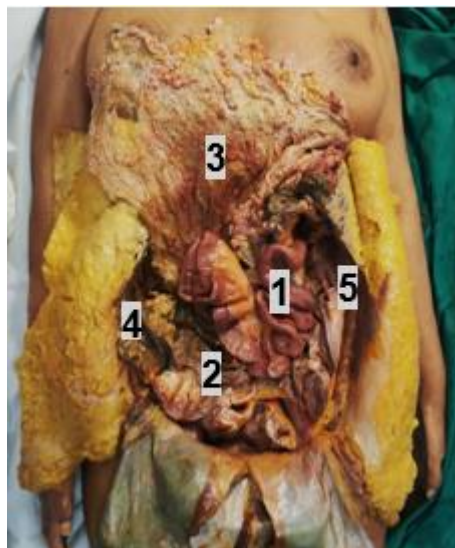
Se realiza una exploración con ayuda de las manos para observar mejor las vísceras del abdomen. Se pudo apreciar que el cadáver tenía hepatomegalia, lo cual dificultaba la visión de otras estructuras como el duodeno. Por ello, se tuvo que realizar una incisión en el lóbulo derecho del mismo. La vesícula biliar se hallaba rota cuando se observó y algunos tramos del intestino delgado se encontraban teñidos con barro biliar (Figura 8).



Figura 8. Vista inferior del hígado y vesícula biliar con barro biliar.

Se procedió a levantar el omento mayor para observar las asas, arcadas y el mesenterio del intestino delgado, el colon ascendente, transverso y descendente, así como el sigmoide y el recto. (Figura 9).

Al levantar las asas intestinales se pudieron observar las ramificaciones de la aorta y de la vena cava que van a parar a las extremidades inferiores e irrigan ese tramo del intestino.



1. Asas yeyunales.
2. Asas ileales.
3. Omento mayor.
4. Colon ascendente.
5. Colon descendente.

Figura 9. Imagen donde se representan las asas intestinales.

Se inspeccionó minuciosamente todo el tracto del íleon hasta llegar a la unión ileocecal. (Figura 10). En ella se observa un aumento de tejido adiposo que rodea la zona, a diferencia de las partes más proximales del íleon.

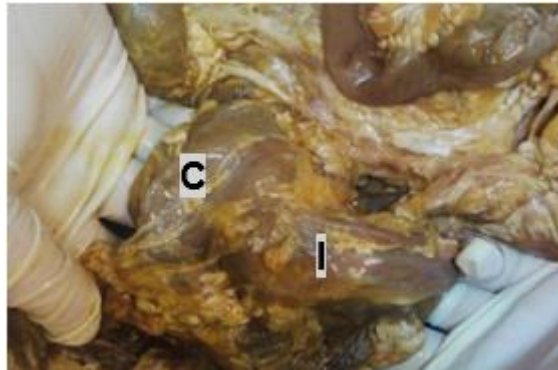
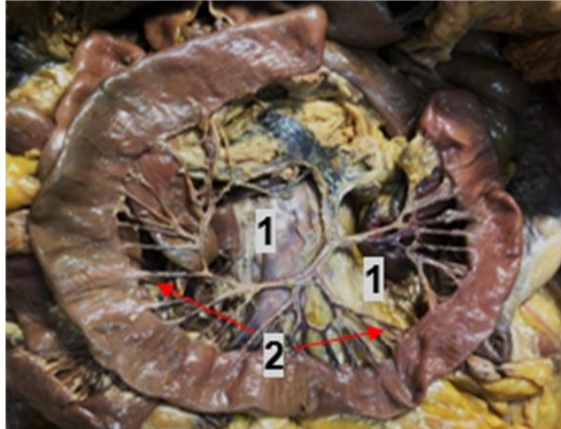


Figura 10. Vista de la unión ileocecal. El ciego (C) a la izquierda y el íleon (I), a la derecha.

Una vez observadas todas las estructuras se procede a la disección de los vasos que irrigan el mesenterio del íleon hasta llegar al vaso de mayor calibre que irriga esa asa intestinal. Para ello, se procedió a retirar, con ayuda de pinzas pequeñas y tijeras pequeñas, las dos capas de tejido adiposo del mesenterio (figura 11) dejando al descubierto los vasos rectos y las arcadas ileales. (Figura 12).



Figura 11. Vista del mesenterio en una asa ileal.



1. Arcadas vasculares.
2. Vasos rectos.

Figura 12. Disección de la vascularización de una asa ileal.

Para finalizar el trabajo de disección, se recogieron tres muestras, una de íleon, otra de yeyuno y otra de estómago para visionarlas con el microscopio, donde se observará la histología de estas estructuras.

4.3.2 ESTUDIO MICROSCÓPICO DEL ÍLEON (HISTOLOGÍA).

Al finalizar la disección, se procedió a recoger una muestra del íleon, abarcando todas sus capas con ayuda de pinzas normales y tijeras. Se cortó un cuadrado de aproximadamente un centímetro de lado y se introdujo en un frasco con una disolución de formol al 4%.

Posteriormente, las muestras son procesadas en el laboratorio del Departamento de Anatomía, teñidas con Hematoxilina – Eosina (H-E) y cortadas a 8μ para su observación al microscopio óptico (Figura 13).

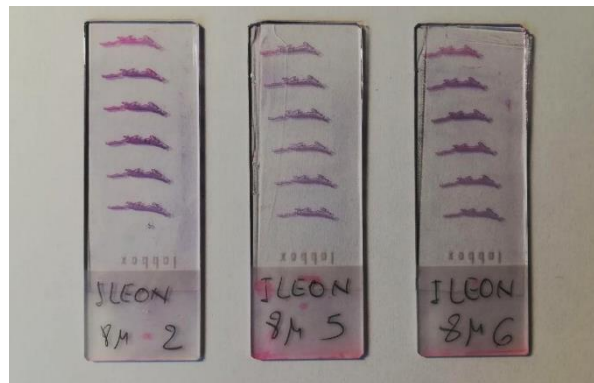


Figura 13. Portas con muestras del íleon teñidas con hematoxilina – eosina (H-E).

De entre las fotografías que se han obtenido con el microscopio, se muestran las que ofrecen una mejor visibilidad de la histología del íleon. (Figuras 14,15).

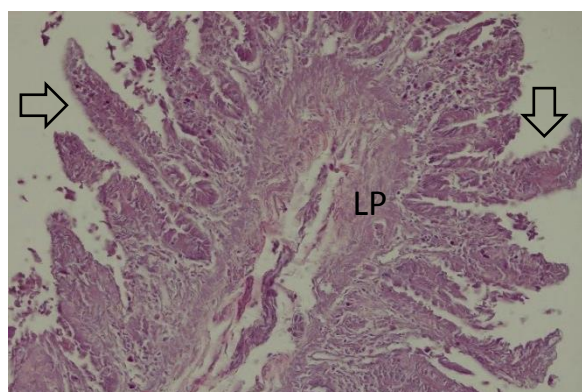
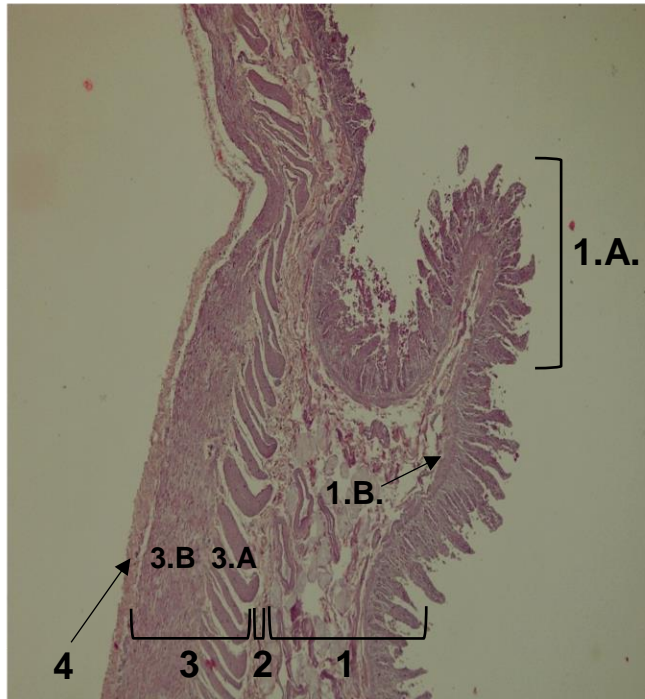


Figura 14. Vista de una vellosidad del íleon con microvellosidades (flechas) y lámina propia (LP) (200x).



1. Mucosa intestinal.
 - 1.A. Vellosidades intestinales (epitelio).
 - 1.B. Lámina propia.
2. Submucosa.
3. Muscular.
 - 3.A. Circular.
 - 3.B. Longitudinal
4. Serosa.

Figura 15. Imagen histológica del íleon H-E (40x).

4.4 DISCUSIÓN.

El proceso de disección permitió reconocer mediante la observación directa las estructuras anatómicas reales y compararlas con los esquemas que ofrece la amplia variedad de documentos de anatomía. No obstante, se encontraron algunos hechos y dificultades a señalar a continuación:

- El cadáver estaba apendicectomizado por lo que no se pudo observar el apéndice vermiforme del ciego ⁽¹¹⁾.
- Resultó costoso hallar la unión ileocecal debido a que la zona del íleon terminal – ciego contenía bastante tejido adiposo y estaba situada en la cara anterior del ciego ⁽⁸⁾.
- Hubo dificultades a la hora de diseccionar los vasos del íleon ya que presentaban

menor calibre y esto los hacía más frágiles. Todo ello unido a que las capas de mesenterio que los cubrían eran más gruesas y demasiado opacas para vislumbrar los vasos rectos del íleon.

5. TRABAJO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: EL SÍNDROME DE IMERSLUND-GRÄSBECK (IGS) O ANEMIA MEGALOBLÁSTICA DEBIDA A MALABSORCIÓN SELECTIVA DE VITAMINA B12 CON PROTEINURIA

5.1 INTRODUCCIÓN.

De todas las enfermedades que relacionan la vitamina B12 con las alteraciones en el íleon, hubo un grupo que captó especialmente mi atención que fueron las congénitas y, dentro de este grupo fundamentalmente dos:

- El síndrome de Imerslund – Gräsbeck. Enfermedad donde existe una codificación errónea de las proteínas responsables del receptor de vitamina B12 – factor intrínseco (Vit. B12 – FI).
- Anemia megaloblástica por déficit de factor intrínseco, donde lo que existe es una codificación errónea en el gen GIF del factor intrínseco (FI) ^(1,5,12).

Por otra parte, entre las funciones del íleon, destaca especialmente la de la absorción de la vitamina B12 o cobalamina que se produce en el tramo terminal de esta parte del intestino delgado, siendo este proceso crucial para su llegada al hígado y posterior distribución al resto de los tejidos ⁽⁵⁾.

Este proceso de absorción intestinal es imprescindible ya que el ser humano no es capaz de sintetizar por sí mismo la cobalamina ^(5,13) por lo que la única fuente en un sujeto sano para obtener dicha vitamina es la dieta ⁽⁵⁾.

Sin embargo, como ya se ha mencionado, existen diferentes enfermedades que pueden impedir la asimilación de este nutriente, entre ellas, alteraciones congénitas autosómicas recesivas como es el Síndrome de Imerslund-Gräsbeck.

Esta enfermedad cursa con una codificación deficiente del receptor del complejo Vit. B12-FI que impide la absorción de la cobalamina, produciendo anemias megaloblásticas severas en la infancia ⁽¹⁾. Dependiendo de las mutaciones que existan en los genes codificantes de las proteínas receptoras, pueden existir alteraciones en órganos como el riñón produciéndose proteinuria ⁽⁵⁾.

5.2 MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda exhaustiva, utilizando palabras clave específicas con el objeto de obtener artículos más específicos y relevantes.

Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Dialnet, ResearchGate y SciELO.

Por último, se elaboraron unos criterios de inclusión y exclusión a la hora de introducir referencias en el presente trabajo:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Artículos centrados en el tema de estudio y/o en los conceptos relacionados con la misma.
- ✓ Artículos científicos y documentos en castellano y en inglés.
- ✓ Reportes de casos de la enfermedad minuciosamente explicados.
- ✓ Artículos científicos y documentos de libre acceso, ya sea por disponibilidad online del artículo o por existir un convenio entre la base de datos y la Universidad de Valladolid.
- ✓ Estudios realizados en humanos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Artículos redactados en otro idioma diferente del castellano o el inglés.
- ✓ Investigaciones realizadas en animales.
- ✓ Artículos que no aportaran datos relevantes para la recopilación de información.

Tras la lectura y la aplicación de estos criterios se incluyeron 19 artículos en este trabajo, que han servido para conocer el estado actual de esta enfermedad, las pruebas diagnósticas y los tratamientos existentes.

5.3 RESULTADOS.

El Síndrome de Imlerslund-Gräsbeck (IGS) es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por una malabsorción selectiva de vitamina B12 ⁽¹²⁾ que cursa con anemia megaloblástica y, en algunos casos aparece proteinuria sin afectación de la función renal ^(1,12). En un principio se estableció la edad inicio entre el primer y el quinto año de vida ⁽²⁾. Actualmente, el rango de edad ha sido ampliado reportándose casos desde los cuatro meses hasta los catorce años ⁽¹⁾ por lo que el rango de edad no se reduce solo a la infancia temprana.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Olga Imlerslund, Ralph Gräsbeck y colegas en 1960 ⁽³⁾ tras observar pacientes de corta edad con severas anemias megaloblásticas, sintomatología asociada y que no respondían al tratamiento con cobalamina administrada por vía oral ⁽⁴⁾.

En dichos pacientes, se observó que los niveles séricos de vitamina B12 estaban por debajo de los niveles normales. Mientras tanto, los folatos mostraban unos niveles adecuados y destacaba la excreción de proteínas en orina ⁽³⁾.

Tras la determinación de estos parámetros, se realizaron pruebas clínicas tales como: biopsias intestinales, cuyos resultados presentaron normalidad; tests de absorción con Vitamina B12 radiactiva (tanto aislada como con factor intrínseco) y se estudiaron cultivos parasitarios en orina y heces con el objetivo de conocer el origen de esta nueva enfermedad ^(3,14). A todas estas pruebas citadas anteriormente respondieron negativamente, por lo que se concluyó que la existencia del problema residía en el receptor de Vit.B12-FI ⁽¹⁴⁾ denominado CUBAM ⁽⁵⁾.

Este receptor está situado en la superficie del enterocito del íleon terminal y lo constituyen dos subunidades proteicas ensambladas por uniones β -hélix- β -hélix ^(5,7): la cubilina, de 460 kilodalton (kDa), que se expresa en la luz intestinal y une Vit.B12-FI mediado por los dominios CUB 5-8 ⁽⁵⁾, y amnionless, una proteína transmembrana de tipo 1, cuya masa es de 45 kDa y que presenta funciones endocíticas. El complejo se encarga de introducir en el enterocito la cubilina unida a Vit.B12-FI ⁽⁵⁾ reciclándose posteriormente y siendo degradado el factor intrínseco por los lisosomas ⁽¹⁵⁾.

El mecanismo de asimilación involucra indirectamente al Ca^{2+} , el cual se une a dos residuos de cubilina cargados negativamente, permitiendo la interacción directa con un residuo cargado positivamente del ligando del factor intrínseco ^(5,7).

CUBAM no solo se encuentra en la membrana apical del íleon, también se localiza en los túbulos proximales del riñón y su función es la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular: albúmina, apolipoproteína A-1, transferrina y hemoglobina ⁽⁷⁾.

Estudiando la actividad de CUBAM, se observó que amnionless y cubilina, cuyos genes se encuentran en los cromosomas 14 y 10 respectivamente ⁽¹⁾, son interdependientes entre sí ^(5,16). Amnionless permite el procesamiento de la cubilina desde el retículo endoplasmático del enterocito hacia la luz intestinal haciendo que se exprese selectivamente en la membrana apical ^(16,17).

Por lo tanto, si existen errores de codificación en los dominios de unión entre amnionless y cubilina, que impidieran la expresión correcta de CUBAM en el borde en cepillo del íleon o alteraciones en las regiones codificantes de las zonas de unión entre la cubilina y el complejo vit. B12 – FI, no sería posible la unión de CUBAM al complejo ^(15,16,18).

En el año 2017, se contaron 69 mutaciones que desencadenan el IGS ⁽⁷⁾ y, haciendo referencia a lo explicado anteriormente, todas aquellas mutaciones sin sentido que introducen codones “stop” prematuros o mutaciones que afectan las zonas de empalme, justifican la ausencia de la expresión correcta de CUBAM ⁽⁷⁾.

Se descubrió una mutación denominada c.208-2A>G que podría considerarse una de las “mutaciones fundadoras” del síndrome de Imlerslund-Gräsbeck ⁽¹⁹⁾. Esta fue localizada concretamente en el exón 4 de los genes codificantes de la proteína amnionless ^(15,19). Finalmente se demostró que la mutación se encontraba en el 15 % de los casos de IGS de la población mundial y en el 50 % de los casos de IGS en las etnias árabe, judía y turca. Se realizó una estimación de la antigüedad de esta mutación, con resultados entre los 8.050 y los 19.225 años. Esto la convirtió en la segunda mutación hallada más antigua del mundo, después de deltaF508, encontrada en fibrosis quística ⁽¹⁹⁾.

No obstante, estudios realizados en pacientes finlandeses descubrían otro patrón mutágeno ya que la mayoría de las mutaciones encontradas entre esta población afectaban a los dominios CUBN de la cubilina ⁽¹⁵⁾. Además, se sugirió que los genes localizados más allá del exón 28 de CUBN no producirían ningún impacto en la absorción de la cobalamina ⁽¹⁵⁾.

Respecto a los criterios diagnósticos, los primeros que se conocieron fueron los de Spurling. Estos permitían catalogar a un paciente con IGS y estaban resumidos en cuatro ítems ⁽³⁾:

1º. Encontrarse entre los cinco primeros años de vida, responder a tratamiento con vitamina B12 y recaer al suspenderlo.

2º. Presentar evidencias de malabsorción de cobalamina demostradas mediante el Test de Schilling.

3º. Demostrar la ausencia de otros tipos de malabsorción.

4º. Demostrar la existencia de proteinuria persistente.

Los criterios diagnósticos que existen actualmente fueron la clave para diferenciar IGS de otras enfermedades implicadas en la malabsorción genética de la cobalamina ⁽¹⁵⁾:

1º. Excluir deficiencias de origen nutricional o parásitos.

2º. Realizar test para la detección de proteinuria.

3º. Recoger muestras de ADN tanto del paciente como de los padres y hermanos (si hubiera).

4º. Determinar la etnia.

5º. Buscar mutaciones fundadoras en esa etnia.

6º. Buscar otras mutaciones conocidas en esa etnia si el paso anterior no ha sido determinante.

7º. Si ninguno de los dos pasos anteriores ha sido concluyente, realizar un *screening* de los exones de GIF, luego AMN, y finalmente CUBN.

El tratamiento de esta enfermedad tiene suma importancia para la supervivencia de los pacientes. Consiste en la administración de vitamina B12 a los sujetos de por vida desde el momento en el que se diagnostica la anemia y nunca debe interrumpirse ^(1,4,12). Debe ser administrada a través de vía intramuscular ya que por vía oral no se absorbe dicha vitamina.

Según la literatura, se han establecido las siguientes dosis de referencia para pacientes con IGS:

1º. Administrar 1 mg de hidroxocobalamina intramuscular cada 7-10 días para corregir la anemia megaloblástica en el momento del diagnóstico ^(1,4).

2º. Una vez corregida la anemia, administrar 1 mg de hidroxocobalamina mensual durante toda la vida del individuo ^(1,4,12) para mantener unos buenos niveles de

cobalamina y evitar que reaparezcan tanto la anemia como los síntomas asociados.

5.4 DISCUSIÓN.

Tras realizar este trabajo de revisión bibliográfica, se ha podido determinar que, a pesar de la reducida prevalencia que tiene esta enfermedad a nivel mundial, las consecuencias pueden ser muy graves si no se diagnostica y se inicia el tratamiento a tiempo.

Esto se explica debido a que la vitamina B12 participa como cofactor en diversas reacciones del metabolismo intermediario ⁽⁵⁾. Permite la metilación de la homocisteína dando lugar a metionina y participa en la conversión de metilmanlonil – CoA a succinil – CoA ^(2,5). Por lo tanto, cuando existe un déficit de dicha vitamina, se produce la elevación de los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico en sangre como consecuencia de la disminución de los niveles de cobalamina ⁽⁵⁾.

Los niveles elevados de homocisteína están asociados directamente con el riesgo cardiovascular ⁽²⁰⁾. Además, otra consecuencia importante relacionada con el déficit de cobalamina es la aparición de daños neurológicos graves e irreversibles como: neuropatía periférica, depresión, deterioro cognitivo y demencia ⁽⁶⁾.

Este tipo de déficit constituye un alto riesgo al aparecer generalmente en la infancia ya que las reservas de vitamina B12 en esta etapa de la vida son más reducidas y por tanto, se agotan en menos tiempo ^(2,5).

Partiendo de las numerosas mutaciones encontradas que causan la enfermedad. El origen y la transmisión de algunas de ellas se explica a través de la existencia de matrimonios con un alto grado de consanguinidad en las etnias árabe, turca y judía, lo que ha justificado la aparición de mutaciones tanto en los genes CUBN de la cubilina como en los genes AMN de amnionless, siendo c.208-2A>G la más frecuente ⁽¹⁹⁾.

En otras sociedades como la escandinava, se concluyó que las mutaciones fundadoras fueron transmitiéndose de generación en generación ^(15,19).

Con respecto a las mutaciones en los genes CUBN de la cubilina, destaca que las mutaciones que se pudieran producir más allá del exón 28 no desencadenarían el

síndrome de Imerslund – Gräsbeck debido a que no estarían relacionadas con los sitios de unión a amnionless ni con los sitios de unión a vit. B12 – FI ⁽¹⁵⁾.

Los criterios diagnósticos utilizados desde que se descubrieron los primeros casos de la enfermedad hasta nuestros días han sufrido cambios notables debido a la agresividad y poca especificidad que presentaban. Como ejemplo se encuentra el test de Schilling, una prueba cuyo uso está descartado debido a que se administra vitamina B12 radiactiva vía oral y se toman los resultados con relación a la absorción a través de la excreción urinaria ⁽²¹⁾.

Así mismo, el último criterio de Spurling en el que se indica que la existencia de proteinuria debía ser obligatoria en estos pacientes ⁽³⁾ es erróneo debido a que algunos de los enfermos de IGS no presentan proteinuria ^(1,4,22).

Las pruebas genéticas, determinantes en esta enfermedad, han aparecido a lo largo de este siglo permitiendo realizar un diagnóstico más específico y conciso en menos tiempo.

Destaca la determinación de la etnia del individuo entre los nuevos criterios diagnósticos ya que se permite el reconocimiento de las mutaciones más frecuentes dentro de cada grupo étnico ^(15,19).

Respecto al tratamiento, la administración de vitamina B12 intramuscular es el único tratamiento consensuado que realmente tiene efecto sobre la enfermedad ya que se consiguen normalizar los niveles séricos de cobalamina y se corrigen los síntomas asociados a la anemia megaloblástica en pocos días ^(1,4).

De entre las diferentes formas en las que se puede administrar la vitamina B12, destacan dos: la hidroxocobalamina y la cianocobalamina ⁽⁴⁾.

La hidroxocobalamina es la utilizada preferentemente ya que se ha observado una mayor levedad en los efectos secundarios, lo que permite la posibilidad de administrar grandes dosis a los pacientes sin consecuencias para la salud ⁽⁴⁾. Sin embargo, la cianocobalamina parenteral ha sido descartada en Europa por ser la responsable de causar graves efectos secundarios tales como la aparición de dolores musculares tras la inyección y posibles afectaciones neurológicas a largo plazo ⁽⁴⁾.

Por último, cabe destacar que entre los artículos no se ha encontrado ninguna pauta dietética específica para esta enfermedad, haciendo énfasis en el problema de la proteinuria.

No aparece indicada la restricción de proteínas en la dieta de los pacientes debido a que la función renal no empeora con el tiempo y la proteinuria se caracteriza por ser aislada y leve – moderada ^(1,4,12,23). No obstante, tampoco se ha encontrado evidencia científica respecto a un mayor aporte de proteínas en la dieta ya que no se ha observado depleción proteica en los enfermos. Esto último da a entender que el estado nutricional de los pacientes se mantiene durante toda la vida si realizan una alimentación equilibrada, saludable y adaptada a sus necesidades.

No se ha demostrado tampoco que los tratamientos farmacológicos utilizados para corregir otro tipo de proteinurias, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II, sean efectivos en el síndrome de Imlerslund – Gräsbeck, por lo que su uso no está justificado ^(12,23).

Por lo tanto, en esta enfermedad, el dietista – nutricionista no tendría un papel protagonista con respecto al tratamiento. Cabría señalar la importancia de acudir a pruebas de determinación de proteínas en orina, estudiar la función renal periódicamente y realizar análisis bioquímicos constantes.

6. PAUTA DIETÉTICA

Como se ha mencionado en la discusión del presente trabajo, no parece ser necesario el planteamiento de una pauta dietética específica para los pacientes con síndrome de Imlerslund – Gräsbeck.

Se recomienda seguir una dieta normoproteica y ajustada en energía y nutrientes dependiendo de las características del enfermo, permitiendo tanto un correcto crecimiento y desarrollo como un estado nutricional adecuado.

6.1 RECOMENDACIONES GENERALES.

A continuación, se plantea una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas generales que debería tener una dieta equilibrada y saludable.

- La alimentación debe adaptarse y satisfacer las necesidades individuales de cada paciente a lo largo de toda su vida.
- Se recomienda aportar alimentos de todos los grupos (frutas, verduras, legumbres, carnes, pescados, huevos, farináceos, lácteos y grasas) en la dieta.
- Aportar conocimientos al paciente sobre alimentación y nutrición para aprender a escoger qué alimentos le serían más convenientes (ver Anexo 1).
- Priorizar los alimentos con un menor procesamiento industrial.
- Mantener una hidratación adecuada del paciente calculando tanto el balance como las necesidades hídricas.
- Seguir la pauta farmacológica de vitamina B12 ininterrumpidamente según las indicaciones del profesional sanitario.
- Seguir una pauta adecuada de ejercicio físico que acompañe a la dieta equilibrada con el objetivo de mantener la salud, un índice de masa corporal (IMC) adecuado y establecer una adecuada masa muscular.

6.2 DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL CALÓRICA.

Respecto a la distribución de los nutrientes, se propone lo siguiente según los objetivos nutricionales que propone la Sociedad Española de Nutrición comunitaria ⁽²⁴⁾.

MACRONUTRIENTES

- ✓ **HIDRATOS DE CARBONO (HCO): 50 - 55 % VCT.**
 - Azúcares simples añadidos: < 10% del valor calórico total (VCT).
 - Fibra dietética: > 14 gramos/1000 kcal.

- ✓ **PROTEÍNAS: 0,8 – 1,2 g/kg/día.**

- ✓ **LÍPIDOS: 30 - 35 % VCT.**
 - AGS: 7-8 % VCT.
 - AGM: 15-20 % VCT.
 - AGP: 5 % VCT.
 - AG trans: <1% VCT.
 - Colesterol: < 300 miligramos/día o < 100 miligramos/ 1000 kilocalorías.

MICRONUTRIENTES

Se recomendarán aquellas cantidades de vitaminas y minerales establecidas en las RDI españolas (ver Anexo 2) por sexo y edad para esta población.

6.3 DISTRIBUCIÓN DE LAS COMIDAS.

Respecto a la distribución de las comidas, se recomienda establecer tres comidas principales (desayuno, comida y cena) y dos o tres tomas menores (almuerzo, merienda, recena) teniendo en cuenta las costumbres y hábitos del paciente y adaptándose en la medida de lo posible a ellos.

7. CONCLUSIONES

- 1.- El estudio de la morfología y la histología del íleon ha permitido comprender el síndrome de Imerslund – Gräsbeck, cómo se produce la absorción de la vitamina B12 en condiciones normales y dónde se localizan los receptores del complejo de vitamina B12 – factor intrínseco.
- 2.- El síndrome de Imerslund – Gräsbeck es una enfermedad cuya etiopatogenia se ha conocido mejor gracias a los avances de la genética y a la realización de estudios familiares y étnicos.
- 3.- El diagnóstico temprano de los pacientes es crucial cuando se detectan los primeros síntomas del déficit de vitamina B12.
- 4.- El pronóstico de vida que tienen los pacientes es excelente cuando reciben las dosis adecuadas de cobalamina de forma ininterrumpida.
- 5.- Es imprescindible realizar controles paulatinos en estos pacientes, observando los niveles de vitamina B12 y los niveles de proteínas excretadas por la orina.
- 6.- La proteinuria que aparece en algunos de los casos con síndrome de Imerslund – Gräsbeck no parece tener repercusiones en el estado nutricional de los individuos ni afecta a la función renal con el paso del tiempo.
- 7.- No parece ser necesaria una intervención nutricional específica para esta enfermedad ya que la proteinuria no parece alterar el estado nutricional de enfermo y no se encuentra literatura científica con respecto a este problema.
- 8.- El papel del dietista – nutricionista no es fundamental en esta enfermedad ya que el tratamiento es puramente farmacológico.
- 9.- Sería aconsejable el seguimiento de los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad para la realización de estudios que completen la evolución en etapas finales de la vida.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis.* [consultado Abr 2019] 2006;1(1):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1513194/pdf/1750-1172-1-17.pdf>
2. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* [consultado Mar. 2019] 2003; 62-81. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2003/1/62.full.pdf+html>
3. Bravo M, Muhlhausen G, Murray G. Estudios en Síndrome de anemia megaloblástica con proteinuria (Imerslund). Intento de una explicación [consultado Mar. 2019]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v52n2/art05.pdf>
4. Gräsbeck R, Tanner SM. Juvenile selective vitamin B12 malabsorption: 50 years after its description – 10 years of genetic testing. *Pediatr Res* [consultado Abr. 2019] 2013; 70(3): 222–228. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3152595/pdf/nihms303561.pdf>
5. Lazarowski A. Transporte de vitamina B 12. Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. *Hematol.* [consultado Mar. 2019]. 2015; 19(1): 208-21. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283715713_Transporte_de_vitamina_B12_Un_laberinto_de_una_unica_entrada_y_multiples_caminos_incompletos
6. Estrada KMM, Rodríguez TC, Blanco IM, García L. Manifestaciones neurológicas por déficit aislado de vitamina B12. *Eselv. Esp.* [consultado Mar. 2019] 2013;39(5):10-3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359312001669>

7. Larsen C, Etzerodt A, Madsen M, Skjødt K, Moestrup SK, Andersen CBF. Structural assembly of the megadalton-sized receptor for intestinal vitamin B12 uptake and kidney protein reabsorption. *Nat Commun* [Internet]. [consultado May 2019] 2018;9(1):1-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07468-4.pdf>
8. Drake R, Vogl W, Mitchell A, Gray. *Anatomía para estudiantes*. 3ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
9. Navarro A. *Anatomía quirúrgica del yeyunoíleon*. [consultado Mar. 2019] 2009;1-8. Disponible en: <http://www.sacd.org.ar/dcuarenta.pdf>
10. Drake R, Vogl A, Mitchell A. *Gray Anatomía Básica*. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
11. Loukas M, Benninger B, Tubbs R. *Guía fotográfica de disección del cuerpo humano*. Barcelona: Elsevier; 2013.
12. Aparicio C, de Lucas C, Jiménez F, Antón P. Síndrome de Imlerslund-Gräsbeck: anemia megaloblástica con proteinuria. [consultado May 2019] 2013; 80(2). Recuperado de: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403313002658>
13. LeBlanc JG, Milani C, Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. [consultado May 2019] 2013;24(2):160-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/230782474_Bacteria_as_vitamin_suppliers_to_their_host_A_gut_microbiota_perspective

14. Burman JF, Jenkins WJ, Walker-Smith JA, Phillips AD, Sourial NA, Williams CB, et al. Absent ileal uptake of IF-bound vitamin B12 in vivo in the Imerslund-Grasbeck syndrome (familial vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Gut*. [consultado May 2019] 1985;26(3):311-4. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ac5b/1dc8d99dce3300ce167f912f9ac5b2e1bebb.pdf>
15. Tanner SM, Sturm AC, Baack EC, Liyanarachchi S, Chapelle A. Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet J Rare Dis*. [consultado May 2019] 2012;7(1):1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462684/pdf/1750-1172-7-56.pdf>
16. Coudroy G, Gburek J, Kozyraki R, Madsen M, Trugnan G, Moestrup, SK, Maurice M. Contribution of Cubilin and Amnionless to Processing and Membrane Targeting of Cubilin–Amnionless Complex. *Jour. Amer. Soc. of Nephrol*. [consultado May 2019] 2005;16(8), 2330–2337. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/16/8/2330.full.pdf>
17. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, Chapelle A. The functional cobalamin (vitamin B 12) – intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood Jour* [consultado May 2019] 2010;103(5), 1573–1579. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/103/5/1573.full.pdf>
18. Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep* [consultado May 2019] 2018;8(1); 1–12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20731-4.pdf>

19. Beech CM, Liyanarachchi S, Shah NP, Sturm AC, Sadiq MF, Chapelle A, Tanner SM. Ancient founder mutation is responsible for Imlerslund-Gräsbeck Syndrome among diverse ethnicities. *Orphanet J Rare Dis*. [consultado May 2019] 2011;6(1) 74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226546/pdf/1750-1172-6-74.pdf>
20. Ramos MS, López P, Robert L, Cabrera O. Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. *Mediciego* [consultado Jun 2019] 2016;22(4);66-76. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2016/mdcs161i.pdf>
21. 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. *Clinic Chem* [consultado May 2019] 2005;51(11); 2151–2155. Disponible en: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/clinchem/51/11/2151.full.pdf>
22. Pupavac M. Next Generation Sequencing to Discover Genes for Mendelian Disorders. [consultado May 2019] 2016;35-47. Disponible en: http://digitool.library.mcgill.ca/webclient/StreamGate?folder_id=0&dvs=1558952161684~406
23. Ercan Z, Demir ED, Ulas T, Ingec M, Horoz M. A long-term follow-up o fan Imlerslund – Gräsbeck síndrome patient with proteinuria. *Nefrología* [consultado May 2019] 2013;33(1): 147-8. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/en-pdf-X0211699513002453>
24. Aranceta J, Serra L, Arija V, Gil Á, Martínez E, Ortega R et al. Objetivos nutricionales para la población española. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2011;17(4):178-199.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1.

TABLA 1. Lista de alimentos permitidos, limitados y desaconsejados para los pacientes.

Grupos	Permitidos	Limitados	Desaconsejados
Frutas y zumos	Frutas enteras	Zumos naturales	Zumos industriales.
Lácteos y derivados	<p>Enteros, Semidesnatados y desnatados</p> <p>Quesos frescos y curados, requesón, cuajada.</p> <p>Yogur natural, kéfir</p>	Quesos muy grasos	Postres lácteos. Quesos fundidos, de untar, especiales para pizzas, etc.
Verduras y hortalizas	Todas		
Cereales y derivados	<p>Todos, priorizando su versión integral</p> <p>Pseudocereales: Quinoa, trigo sarraceno, amaranto, chía.</p>		Los azucarados y refinados.
Legumbres	Todas y sus harinas		
Carnes y derivados	Carnes magras frescas o congeladas	Vísceras frescas y carnes grasas tanto frescas como congeladas	<p>Carnes procesadas y embutidos.</p> <p>Carnes de animales cazados con munición de plomo.</p> <p>Conservas de carne: albóndigas, hamburguesas. Patés.</p>
Pescados y derivados	Pescados blancos y azules frescos, congelados o en conserva natural		Pescado procesado. Pescados de gran tamaño: pez espada, tiburón, lucio, atún rojo o conservas de atún

Huevos	Todos		
Frutos secos	Frutos secos sin sal: naturales o tostados.		Frutos secos fritos, salados.
Aceites y grasas	Aceite de oliva. Aceite de oliva virgen extra.	Mantequilla, aceite de girasol	Grasas trans, manteca, sebo, tocino
Azúcares		Todos	
Repostería y bollería			Todos
Edulcorantes y aditivos	Edulcorantes no nutritivos, por ejemplo: sacarina	Edulcorantes nutritivos Miel	
Bebidas	Agua, infusiones no estimulantes		Alcohólicas, azucaradas y carbonatadas. Bebidas estimulantes.

Fuente: elaboración propia.

9.2 ANEXO 2.

TABLA 2. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española en infancia y adolescencia.																					
Categoría Edad (años)	Energía	Proteí- nas	Ca	Fe	I	Zn	Mg	K	p	Se	Tiamina	Ribofla- vina	Eq. Niacina	Vit. B6	Folato	Vit. B12	Vit. C	Vit. A: Eq. retinol	Vit. D	Vit. E	Vit. K
	kcal	g	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg	µg	mg	µg	µg	mg	µg
Niños y niñas																					
0-6 meses	650	14	400	7	35	3	60	800	300	10	0,3	0,4	4	0,3	40	0,3	50	450	10	6	2
7-12 meses	950	20	525	7	45	5	85	700	250	15	0,4	0,6	6	0,5	60	0,3	50	450	10	6	2,5
1-3 años	1.250	23	600	7	55	10	125	800	400	20	0,5	0,8	8	0,7	100	0,9	55	300	15	6	30
4-5 años	1.700	30	700	9	70	10	200	1.100	500	20	0,7	1	11	1,1	200	1,5	55	300	15	7	55
6-9 años	2.000	36	800	9	90	10	250	2.000	700	30	0,8	1,2	13	1,4	200	1,5	55	400	15	8	55
Hombres																					
10-12 años	2.450	43	1.300	12	125	15	350	3.100	1.200	40	1	1,5	16	1,6	300	2	60	1.000	15	10	60
13-15 años	2.750	54	1.300	15	135	15	400	3.100	1.200	40	1,1	1,7	18	2,1	400	2	60	1.000	15	11	75
16-19 años	3.000	56	1.300	15	145	15	400	3.500	1.200	50	1,2	1,8	20	2,1	400	2	60	1.000	15	12	120
Mujeres																					
10-12 años	2.300	41	1.300	18	115	15	300	3.100	1.200	45	0,9	1,4	15	1,6	300	2	60	800	15	10	60
13-15 años	2.500	45	1.300	18	115	15	330	3.100	1.200	45	1	1,5	17	2,1	400	2	60	800	15	11	75
16-19 años	2.300	43	1.300	18	115	15	330	3.500	1.200	50	0,9	1,4	15	1,7	400	2	60	800	15	12	90

Tomado de: *Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA). 18ª edición. 2016.*