

Síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina de aparición en la niñez, con mutación en el gen *SLC19A2*: caso clínico

Infantile-onset thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome with SLC19A2 mutation: a case report

Dra. Nagehan Katipoğlu^a, Prof. Asoc. Dra. Tuba H. Karapınar^b, Prof. Asoc. Dr. Korcan Demir^c, Dra. Sultan Aydın Köker^b, Dra. Özlem Nalbantoğlu^c, Prof. Asoc. Dr. Yılmaz Ay^b, Dr. Hüseyin A. Korkmaz^c, Prof. Asoc. Dra. Yeşim Oymak^b, Dra. Melek Yıldız^c, Dra. Selma Tunç^c, Dra. Filiz Hazan^d, Prof. Asoc. Dra. Canan Vergin^b y Prof. Dr. Behzat Özkan^c

RESUMEN

Antecedentes. El síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina (TRMA, por sus siglas en inglés), también conocido como síndrome de Rogers, se caracteriza por presentar anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. Las alteraciones en el transporte de la tiamina hacia las células se deben a mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *SLC19A2*.

Presentación de un caso. Presentamos el caso de una niña que manifestaba sordera neurosensorial tratada con una prótesis auditiva, diabetes con necesidad de insulina y anemia macrocítica, tratada con tiamina (100 mg/día). El nivel de hemoglobina mejoró hasta alcanzar 12,1 g/dl después de aumentar la dosis terapéutica de tiamina hasta 200 mg/día.

Conclusión. Se debe evaluar a los pacientes con TRMA para detectar anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. Se les debe dar seguimiento para determinar la respuesta de la enfermedad hematológica y de la diabetes después de la terapia con tiamina. La dosis terapéutica de tiamina puede aumentarse según la respuesta clínica. Debe proporcionarse asesoramiento genético.

Palabras clave: diabetes mellitus, hipoacusia, neurosensorial, anemia, megaloblástica, tiamina, tratamiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e153>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e153>

Cómo citar: Katipoğlu N, Karapınar TH, Demir K, et al. Síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina de aparición en la niñez, con mutación en el gen *SLC19A2*: caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e153-e156.

INTRODUCCIÓN

En 1969, Porter y cols., describieron por primera vez el síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina (TRMA, por sus siglas en inglés). El TRMA, también conocido como síndrome de Rogers, se caracteriza por presentar tres componentes clínicos principales: diabetes mellitus, anemia megaloblástica e hipoacusia neurosensorial. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva.¹ Hasta el momento, la afección se identificó en aproximadamente 40 familias. Este síndrome es muy raro, excepto en matrimonios consanguíneos y en comunidades aisladas.² El síndrome se debe a un defecto genético de una proteína transportadora de tiamina presente en la médula ósea, en un subconjunto de células de la cóclea y en las células beta del páncreas, codificada por el gen *SLC19A2*, situado en el brazo largo del cromosoma 1.^{2,3} Las mutaciones en el gen *SLC19A2* provocan deficiencia de tiamina en las células beta del páncreas y en otros tejidos afectados, lo que produce defectos en el metabolismo celular, estrés celular y apoptosis.² Como resultado, los pacientes con TRMA presentan un nivel bajo de pirofosfato de tiamina en los eritrocitos. Empleando modelos en ratones, recientemente se demostró que las proteínas transportadoras de tiamina THTR1 y THTR2 participan en la captación de tiamina mediada por transportadores por parte de las células acinares del páncreas.⁴

Se sabe que las proteínas responsables del suministro intracelular de tiamina son necesarias para el uso eficaz de la tiamina en diversos tejidos. La diabetes mellitus se manifiesta cuando se altera la transferencia de tiamina en las células beta del páncreas. La diabetes mellitus puede aparecer en cualquier momento entre la lactancia y la adolescencia. Los autoanticuerpos típicos de la diabetes tipo

- Departamento de Pediatría, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Genética Médica, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Sultan Aydın Köker: drsultanaydin@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2016

Aceptado: 5-12-2016

1 son negativos, y la liberación de insulina es fundamentalmente defectuosa. El efecto del tratamiento con tiamina en la evolución de la diabetes es controversial. En unos pocos casos, se notificó que la necesidad de insulina disminuyó gracias al tratamiento con tiamina.^{2,3,5} Se cree que la anemia megaloblástica, otro signo clásico del síndrome, se produce como resultado de la deficiencia de tiamina intracelular causada por una síntesis defectuosa de los ácidos nucleicos.⁶ La anemia megaloblástica se manifiesta casi a la misma edad que los signos de la hiperglucemia.² La anemia mejora con dosis farmacológicas de tiamina (de 25 a 75 mg/día), pero el volumen corpuscular medio permanece alto durante toda la vida. La suspensión del tratamiento deriva en la recurrencia de la anemia. Además, es posible manifestar insensibilidad a la tiamina durante el tratamiento.⁷ La hipoacusia progresiva es uno de los principales resultados del síndrome, y se sabe que es irreversible. Sin embargo, la mayoría de los casos de TRMA notificados hasta la fecha se diagnosticaron después de la lactancia, y la hipoacusia ya estaba presente en muchos al momento del diagnóstico.⁸ Además de los componentes principales, otros resultados se notificaron en relación con el TRMA, por ejemplo, trombocitopenia, pancitopenia, atrofia óptica, degeneración de la retina, *situs inversus*, cardiomiopatía, arritmias, defectos cardíacos congénitos y accidente cerebrovascular.^{9,10}

En este artículo, presentamos el caso de una paciente lactante con TRMA a fin de describir las características clínicas de esta enfermedad rara y los efectos beneficiosos de la tiamina, particularmente en los parámetros hematológicos.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

La paciente era una niña que presentó palidez por primera vez a la edad de 3 meses. Nació a término con un peso de 2700 g. Los padres eran primos hermanos. Al momento de la exploración física, la paciente pesaba 6850 g (percentil 97) y tenía una talla de 55 cm (percentil 3-10). Se observó taquipnea y taquicardia. Los exámenes oftalmológicos y cardiológicos dieron resultados normales. Se detectó hipoacusia.

Los resultados de laboratorio mostraron anemia macrocítica y neutropenia (hemoglobina: 4,2 g/dl; volumen corpuscular medio: 106 fl; plaquetas: 157 000/mm³; leucocitos: 5830/mm³; recuento absoluto de neutrófilos: 190/mm³). Los niveles de ácido fólico y vitamina B12 eran normales. La aspiración de médula ósea dio

resultados normocelulares, y se observaron cambios megaloblásticos. El porcentaje de los sideroblastos fue del 12% y, posteriormente, se inició el tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. En forma simultánea, la paciente presentó hiperglucemia (glucosa: 400 mg/dl; HbA1c: 8,4%). Comenzó el tratamiento con insulina. Los autoanticuerpos de las células de los islotes, de la insulina y de la glutamato descarboxilasa fueron negativos. A la paciente se le colocó un implante coclear debido a la hipoacusia neurosensorial.

Los niveles de hemoglobina aumentaron hasta 13 g/dl mediante el tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. No obstante, la paciente continuaba necesitando insulina con dosis de hasta 0,6 U/kg/día. Durante el período de seguimiento, el máximo nivel de HbA1c fue del 8,4%.

El nivel de hemoglobina disminuyó hasta 9 g/dl en el cuarto año de la terapia con tiamina (100 mg/día). La dosis se aumentó hasta 200 mg/día. Un mes después, el nivel de hemoglobina mejoró hasta 12,1 g/dl. Sin embargo, no fue necesario realizar ningún cambio en las dosis de insulina.

Mediante el análisis de secuenciación del gen *SLC19A2*, se identificó una mutación homocigota conocida: c.242_243insA (p.Y81*) en el exón 2. Debido a que el TRMA es un trastorno de herencia autosómica recesiva, los padres de la paciente recibieron asesoramiento genético a pesar de no tener ningún otro pariente con la misma enfermedad.

DISCUSIÓN

La paciente había presentado palidez, taquipnea y taquicardia a la edad de 3 meses. Se detectó anemia megaloblástica con un 12% de sideroblastos, hiperglucemia e hipoacusia, por lo que se consideró la posibilidad de que la paciente padeciera el TRMA. Si bien el TRMA pertenece a la clase de las anemias sideroblásticas, se encuentra separado de las otras anemias sideroblásticas debido a su naturaleza megaloblástica. La anemia megaloblástica por lo general se manifiesta en los primeros años de la infancia. Los cambios megaloblásticos y la presencia de más del 10% de sideroblastos en la aspiración de médula ósea conducen al diagnóstico de TRMA.¹¹

Beshlawi y cols.,⁵ notificaron que la sensibilidad a la tiamina es variable, que el nivel de hemoglobina puede alcanzar valores normales y que la dosis de insulina disminuyó después

de un mes de terapia con tiamina (100 mg/día). Se suspendió el tratamiento con insulina en el caso de dos pacientes después de que la dosis de tiamina alcanzó 200 mg/día.^{3,5} Alzahrani y cols., informaron que la terapia con dosis altas de tiamina en pacientes con TRMA puede mejorar los síntomas de la enfermedad, corregir la anemia y reducir o suspender la necesidad de insulina exógena.¹² En el caso de la paciente que presentamos, se le diagnosticó diabetes mellitus no autoinmunitaria a la edad de 3 meses. La diabetes mellitus en pacientes con TRMA es un trastorno no autoinmunitario debido a un defecto en la secreción de insulina. Si bien se notificó que la dosis de insulina puede reducirse durante el tratamiento con tiamina, dicha dosis en el caso de esta paciente no disminuyó durante el período de seguimiento de 4 años. La glucosa en sangre de la paciente se reguló mediante una dosis de insulina de 0,4 U/kg/día. A diferencia de otros casos anteriormente notificados, la necesidad de insulina de esta paciente no se redujo durante este proceso, a pesar de que la dosis de tiamina se aumentó hasta 200 mg/día.

Los pacientes con TRMA por lo general se publican como presentaciones de casos en la bibliografía. La anemia mejora con dosis farmacológicas de tiamina (de 25 a 75 mg/día), pero el volumen corpuscular medio permanece alto durante toda la vida. La suspensión del tratamiento deriva en la recurrencia de la anemia. Además, es posible manifestar insensibilidad a la tiamina durante el tratamiento.⁷ Mikstiene V. y cols., notificaron que el estado clínico de un niño de 3 años mejoró notablemente varios días después de iniciar la suplementación con una dosis diaria de 100 mg de tiamina.¹³ En el caso de la paciente que presentamos, la anemia mejoró al principio con un tratamiento que consistió en 100 mg/día de tiamina. El nivel de hemoglobina aumentó de 7 g/dl a 13 g/dl después del tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. Sin embargo, la anemia empeoró en el cuarto año del período de seguimiento en virtud de la insensibilidad al tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. El nivel de hemoglobina disminuyó hasta 9 g/dl. La dosis de tiamina se aumentó hasta 200 mg/día. Después de cuatro semanas, el nivel de hemoglobina aumentó hasta 12 g/dl, y no se observó ningún efecto secundario del fármaco con tiamina durante el tratamiento con dosis de 200 mg/día.

Se detectó hipoacusia a los 3 meses de edad. Se colocó un implante coclear debido a la hipoacusia

a pesar del tratamiento con tiamina. No obstante, no se sabe con exactitud cómo se manifiesta la hipoacusia neurosensorial en los primeros años de vida. En modelos animales, se descubrió una disfunción de las células pilosas del oído interno. La hipoacusia es progresiva, irreversible e insensible al tratamiento con tiamina.¹⁴ Por el contrario, Önal y col. notificaron el caso de una paciente que no presentaba hipoacusia al momento del diagnóstico y que no manifestó hipoacusia durante el período de seguimiento después del tratamiento con tiamina (< 2 meses).¹⁵

El TRMA se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* con 6 exones que residen en el cromosoma 1q23.3. Aunque la mayoría de las mutaciones se encuentran en el exón 2, también se conocen casos de mutaciones en los exones 1, 3 y 4.¹⁶ En la presentación de este caso, mediante el análisis de secuenciación del gen *SLC19A2*, se identificó una mutación homocigota conocida: c.242_243insA (p.Y81*) en el exón 2.

A modo de conclusión, el TRMA es un trastorno raro que, por lo general, presenta una tríada clínica: anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. El análisis genético confirma el diagnóstico de TRMA. Se debe evaluar a los pacientes con TRMA para detectar anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. Se les debe dar seguimiento para determinar la respuesta de la anemia y de la diabetes después de la terapia con tiamina. Los valores hematológicos mejoran especialmente durante el tratamiento con tiamina, pero la dosis de tiamina puede aumentarse según la respuesta clínica. Debe proporcionarse asesoramiento genético. ■

REFERENCIAS

- Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB Jr. Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr* 1969;74(4):494-504.
- Oishi K, Diaz GA. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome. 24 de octubre de 2003 [fecha de actualización: 20 de noviembre de 2012]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. [Acceso: 2 de mayo de 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/>.
- Neufeld EJ, Mandel H, Raz T, Szargel R, et al. Localization of the gene for thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome, on the long arm of chromosome 1, by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1997;61(6):1335-41.
- Subramanian VS, Subramanya SB, Said HM. Relative contribution of THTR-1 and THTR-2 in thiamin uptake by pancreatic acinar cells: studies utilizing *Slc19a2* and *Slc19a3* knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(5):G572-8.
- Beshlawi I, Al Zadjali S, Bashir W, Elshinawy M, et al.

- Thiamine responsive megaloblastic anemia: the puzzling phenotype. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):528-31.
6. Boros LG, Steinkamp MP, Fleming JC, Paul Lee WN, et al. Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood* 2003;102(10):3556-61.
 7. Ricketts CJ, Minton JA, Samuel J, Ariyawansa I, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome; long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr* 2006;95(1):99-104.
 8. Fleming JC, Steinkamp MP, Kawatsuji R, Tartaglini E, et al. Characterization of a murine high-affinity thiamine transporter, SLC19A2. *Mol Genet Metab* 2001;74(1):273-80.
 9. Meire FM, Van Genderen MM, Lemmens K, Ens-Dokkum MH. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2000;21(4):243-50.
 10. Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, et al. Cardiac manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):476-81.
 11. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):653-70.
 12. Alzahrani AS, Baitei E, Zou M, Shi Y. Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2006;155(6):787-92.
 13. Mikstiene V, Songailiene J, Byckova J, Rutkauskiene G, et al. Thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous SLC19A2 gene mutation identified. *Am J Med Genet A* 2015;167(7):1605-9.
 14. Akın L, Kurtoglu S, Kendirci M, Akın MA, et al. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):36-9.
 15. Onal H, Barış S, Ozdil M, Yeşil G, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: early diagnosis may be effective in preventing deafness. *Turk J Pediatr* 2009;51(3):301-4.
 16. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr* 2009;155(6):888-92.