

DEFECTO DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2

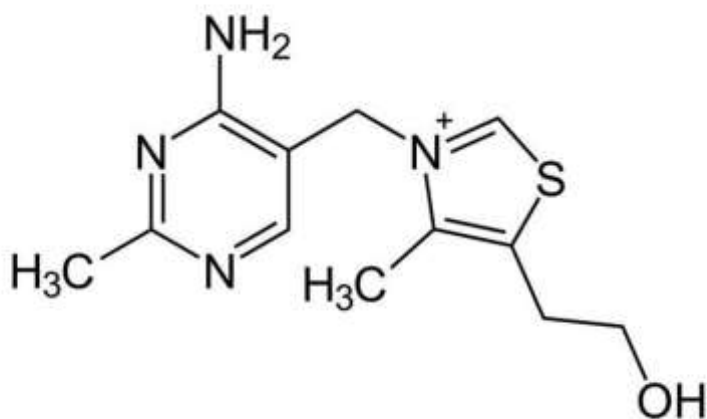
¿QUÉ ES EL DEFECTO DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2?

El defecto del transportador de tiamina tipo 2 (**hTHTR2**) es un error congénito del metabolismo de la tiamina, causado por mutaciones en el gen **SLC19A3** que lo codifica. Esto implica que los pacientes desarrollen **episodios recurrentes de encefalopatía** acompañados de otras manifestaciones neurológicas.

¿QUÉ ES LA TIAMINA Y CÓMO SE METABOLIZA?

La tiamina es una **vitamina hidrosoluble** (soluble en agua) del complejo B (**vitamina B1**), que participa en las funciones de la mitocondria y que es esencial en los procesos de obtención de energía celular. También interviene en reacciones del citosol relacionadas con la producción de ribosa, un azúcar necesario para la formación de ácidos nucleicos (ADN y ARN).

Tiamina o Vitamina B1



Se encuentra en cereales, pescado, carnes y leche

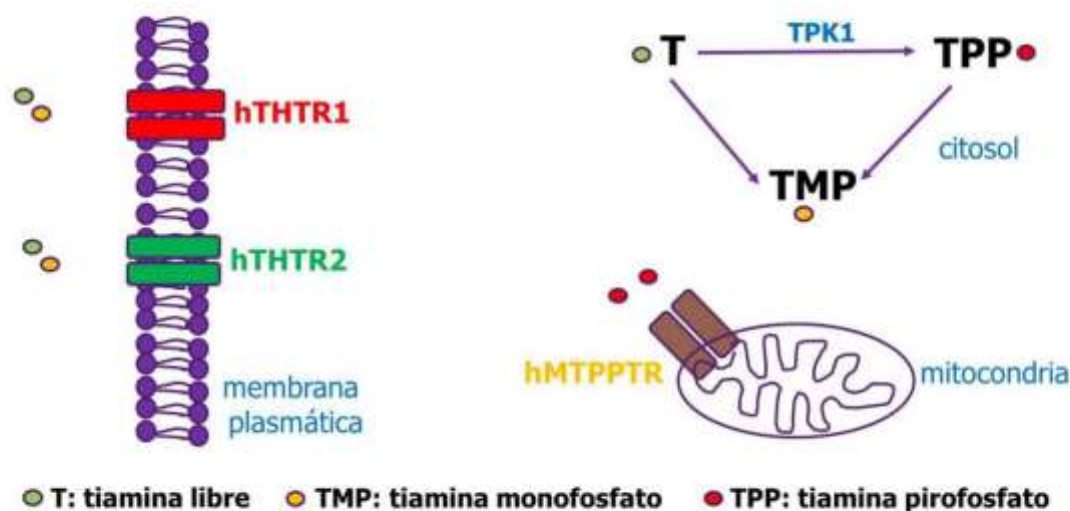
Entre sus derivados fosforilados, el **pirofosfato tiamina (TPP)** está involucrado en múltiples reacciones celulares.

La tiamina libre y el monofosfato de tiamina (TMP) se absorben en el intestino delgado mediante dos transportadores específicos: el **transportador de tiamina de tipo 1 (hTHTR1)** y el **transportador de tipo 2 (hTHTR2)**, aunque también pueden participar otros transportadores de menor importancia metabólica.

Dentro de la célula, la tiamina libre se convierte en tiamina pirofosfato (TPP) por acción de la **tiamina pirofosfoquinasa (TPK)**. La TPP entra en la mitocondria mediante el **transportador mitocondrial hMTPPTR**.

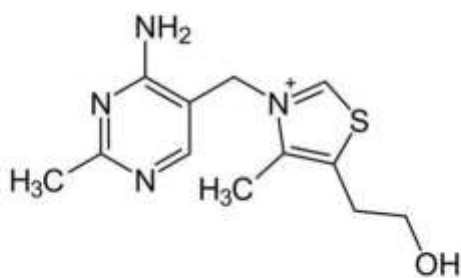
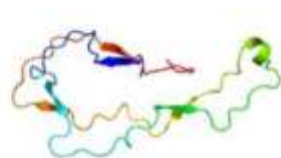
La TPP es un cofactor de enzimas de gran importancia metabólica, tanto en el citosol, como en los peroxisomas y en la mitocondria, muchas de ellas relacionadas con el metabolismo energético.

Metabolismo y transporte de la tiamina



¿QUÉ ES EL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2 (HTHTR2) Y QUÉ FUNCIÓN TIENE?

Transportador de la tiamina: hTHTR2



El hTHTR2 transporta la tiamina a las células del sistema nervioso central que la van a utilizar



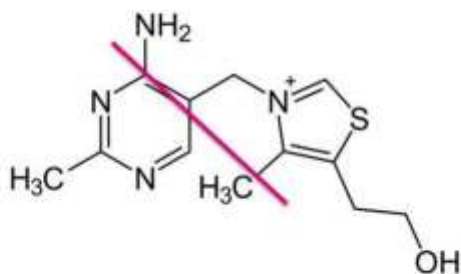
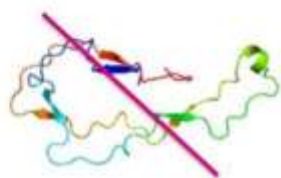
El transportador de tiamina tipo 2, pertenece a la familia de proteínas transmembrana, cuya función es permitir la entrada a la célula de sustancias solubles en agua, como la tiamina.

El **hTHTR2** capta la tiamina, y la introduce en la célula a través de la membrana de forma que así puede ser utilizada para las funciones celulares. Este transportador se encuentra preferentemente localizado en tejidos u órganos que necesitan tiamina para su actividad. **El hTHTR2 se encuentra en la membrana de las neuronas del sistema nervioso central (cerebro).**

¿QUÉ OCURRE EN EL DÉFICIT DEL hTHTR2?

Cuando el **transportador de tiamina tipo 2** no funciona de forma correcta se producen diferentes enfermedades con algunos rasgos en común, probablemente debidas a la alteración de la producción de energía mitocondrial necesaria para las diferentes funciones neurológicas. Se trata de un déficit genético, aunque las manifestaciones pueden no presentarse al nacimiento.

Defecto del transportador de la tiamina: hTHTR2



El defecto de hTHTR2 altera la función mitocondrial necesaria para el cerebro

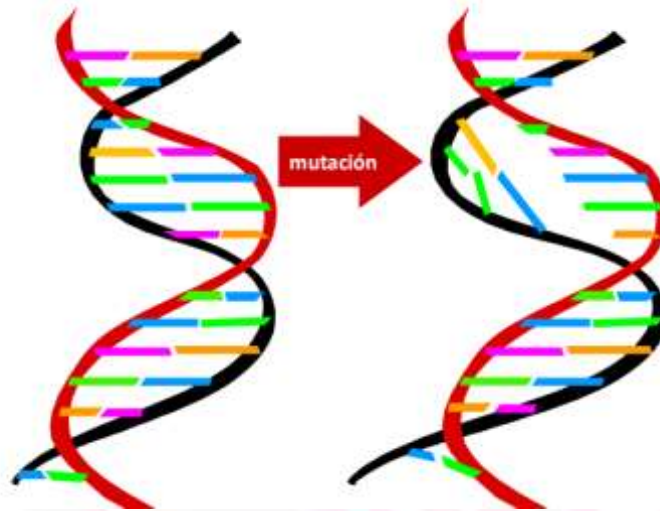


¿POR QUÉ SE PRODUCE UNA DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2?

Cada una de las reacciones del metabolismo que van a dar lugar a los compuestos que forman nuestro cuerpo está determinada genéticamente (codificada).

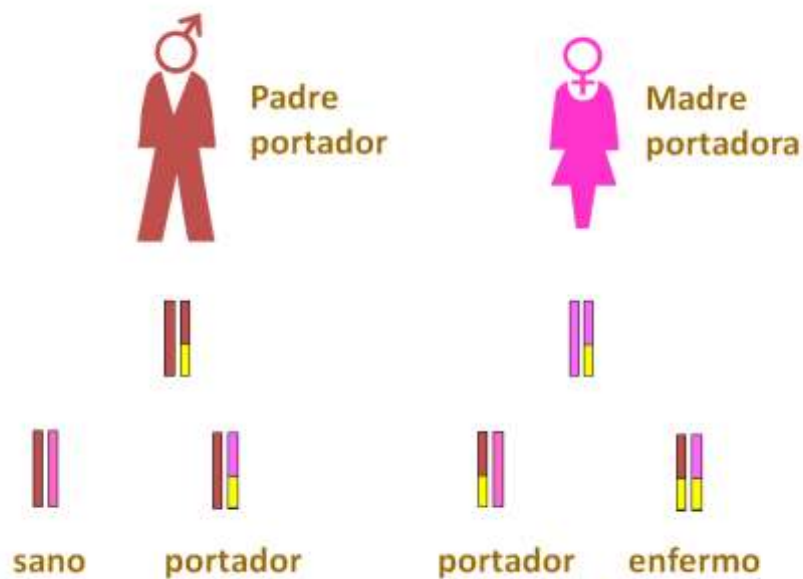
Todos heredamos de nuestros padres la información correcta o alterada que determina que se realice cada una de las reacciones del metabolismo. Si heredamos una información errónea o parcialmente alterada, aquel punto concreto funcionará mal y se puede llegar a producir un error congénito del metabolismo.

La **deficiencia del transportador-2 de tiamina** se produce por **mutaciones** (cambios estables y heredables) en el **gen SLC19A3** que codifica la **proteína hTHTR2**.



La deficiencia de hTHTR2 es una alteración genética de **herencia autosómica recesiva**, lo que significa que los padres suelen ser portadores de una mutación en el gen sin presentar síntomas. Si ambos padres transmiten la mutación al niño, éste presentará la **deficiencia del transportador de tiamina 2**, con las consecuentes manifestaciones clínicas.

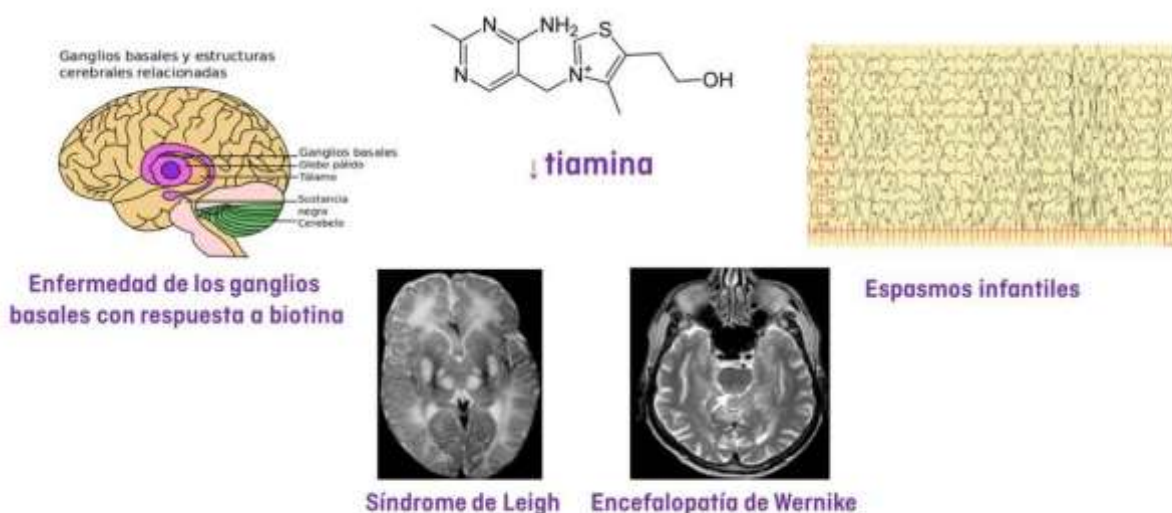
Herencia autosómica recesiva



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DEFECTO DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2

Los niños presentan inicialmente un desarrollo psicomotor normal (los síntomas aparecen antes de los 12 años en un 80% de los casos), hasta que desarrollan episodios agudos y recurrentes de encefalopatía, a menudo desencadenados por fiebre, trauma o vacunación. A la encefalopatía pueden asociarse distonía, disartria, oftalmoplejia externa, convulsiones, etc...junto con lesiones en diferentes áreas del cerebro.

Presentación clínica del defecto de hTHTR2



En general, se han descrito cuatro diferentes formas clínicas:

- 1. Enfermedad de ganglios basales con respuesta a biotina (BBGD):** Se trata de una enfermedad que evoluciona en episodios o brotes. Los pacientes están asintomáticos hasta que, a una edad variable dentro de la infancia, presentan cuadros de encefalopatía (letargia, estupor,...) trastornos del movimiento, dificultades en el habla o pérdida de la misma, dificultades en la deglución, crisis epilépticas... Estos síntomas responden característicamente al tratamiento con biotina y tiamina a altas dosis, de ahí el nombre que se le dio a esta forma de la enfermedad.
- 2. Encefalopatía tipo Leigh:** Encefalopatía aguda con necrosis bilateral del estriado. Se trata de una forma de presentación precoz y grave que puede mejorar considerablemente si es tratada precozmente con tiamina. Los lactantes presentan irritabilidad, aumento del tono muscular, vómitos y una lesión neuronal visible en la resonancia magnética, asociada a acidosis metabólica, hiperlactacidemia y excreción aumentada de algunos metabolitos como el alfa-cetoglutarato.
- 3. Encefalopatía tipo Wernicke:** Se presenta más frecuentemente en pacientes adultos con visión doble (por una alteración de los nervios para la motricidad ocular), ataxia (inestabilidad de la marcha) y cuadro confusional.
- 4. Espasmos infantiles:** Se trata de una presentación en forma de epilepsia muy severa durante los primeros meses de vida que asocia un retraso muy importante en el desarrollo del niño.

En cada una de estas cuatro formas la resonancia magnética craneal muestra alteraciones bastante características y puede ayudar a sospechar el diagnóstico.

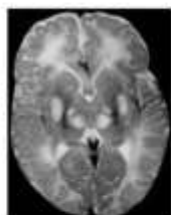
DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE hTHTR2

La sintomatología y la imagen cerebral en la resonancia magnética pueden hacer sospechar el diagnóstico.

Los pacientes con defecto de hTHTR2 muestran concentraciones normales de tiamina en plasma, pero la tiamina libre se halla disminuida en líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que este parámetro puede ser un biomarcador de esta deficiencia si existe sospecha clínica de la misma. Algunos pacientes muestran un aumento de biomarcadores inespecíficos de disfunción mitocondrial, como el lactato, alfa-cetoglutarato o alfa-alanina en líquidos biológicos (sangre, orina y LCR).

El diagnóstico de confirmación de deficiencia de hTHTR2 se realiza mediante el estudio mutacional del gen *SLC19A3*.

Diagnóstico del defecto de hTHTR2



¿Sospecha clínica?

Estudio bioquímico



↑ lactato
↑ aminoácidos



↑ alfa-
cefoglutarato?



tiamina

Estudio genético



Mutaciones
en gen *SLC19A3*

TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE hTHTR2

El tratamiento de forma diaria con altas dosis de **tiamina y biotina** da lugar a diferentes respuestas en los diferentes cuadros clínicos que se han asociado con el déficit de hTHTR2.

En el caso de la **forma BBGD**, por lo que se conoce hasta la actualidad, parece que el inicio del tratamiento con altas dosis de biotina y tiamina mejora mucho la sintomatología y previene de las recaídas, por lo que no debe ser interrumpido.

En la **encefalopatía tipo Leigh**, el tratamiento con tiamina puede mejorar la sintomatología y normalizar las alteraciones metabólicas.

En la **encefalopatía tipo Wernicke** parece que también se ha observado respuesta a la tiamina en altas dosis, sobre todo para el control de las crisis epilépticas.

Finalmente, en el caso de la forma con espasmos infantiles, la respuesta a esta medicación no ha parecido mejorar mucho el pronóstico.

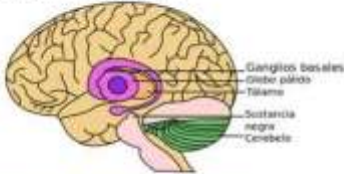
En cualquier caso, hay que considerar que los casos de estas dos últimas enfermedades que se han descrito hasta la fecha son muy escasos.

En general, se puede además asociar un tratamiento sintomático, como el uso de antiepilépticos para la epilepsia.

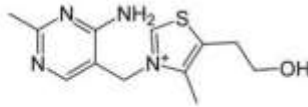
Ciertos factores como la presentación precoz de la enfermedad (<6 meses de edad), la afectación de ciertas áreas del sistema nervioso central en la RM cerebral y algunas mutaciones se han asociado a peor pronóstico de la enfermedad.

Tratamiento del defecto de hTHTR2

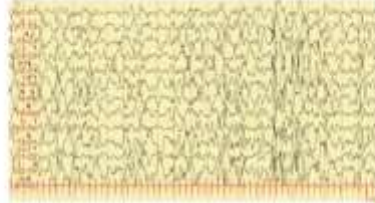
Ganglios basales y estructuras cerebrales relacionadas



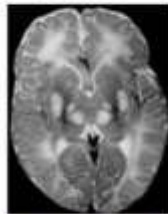
Enfermedad de los ganglios basales con respuesta a biotina



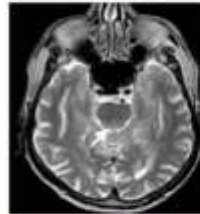
tiamina + biotina



Espasmos infantiles



Síndrome de Leigh



Encefalopatía de Wernicke

¿QUÉ SE PUEDE HACER PARA EVITAR EL DÉFICIT DE hTHTR2?

Se puede realizar consejo genético en aquellas familias donde, de forma previa, se ha presentado un paciente con enfermedad asociada al déficit de hTHTR2.

En cuanto al diagnóstico prenatal, la forma más segura es el estudio genético del feto, si se conoce la mutación que causó la enfermedad.

Consejo genético

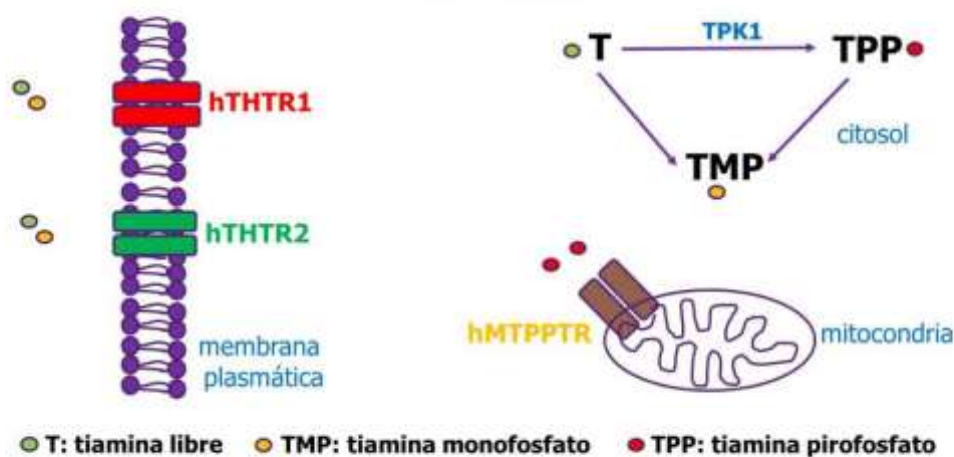


OTROS DEFECTOS DEL TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LA TIAMINA

Se han descrito defectos en 3 genes implicados en el **transporte** (*SLC19A2*, *SLC19A3* y *SLC25A19*) y uno implicado en el **metabolismo de la tiamina** (*TPK1*).

Los fenotipos clínicos causados por mutaciones en dichos genes son los siguientes:

Defectos del metabolismo y transporte de la tiamina



1) **Deficiencia del transportador hTHTR1**, causada por mutaciones en el gen *SLC19A2*, asociada a una tríada de anemia megaloblástica sensible a tiamina, diabetes mellitus no autoinmune y sordera neurosensorial de inicio temprano. Estos síntomas pueden no presentarse de forma simultánea, lo que dificulta el diagnóstico. La suplementación con tiamina produce una mejoría de los síntomas, control de la anemia y la glucemia, pero no impide la pérdida de la audición.

2) **Deficiencia del transportador hTHTR2**, causada por mutaciones en el gen *SLC19A3*, tratada ya extensamente en los apartados anteriores, ya que es el defecto más frecuente (alrededor de 116 pacientes descritos).

3) **Deficiencia de la enzima tiamina pirofosfoquinasa (TPK)**, causada por mutaciones en el gen *TPK1*, asociada a síndrome de Leigh. El cuadro clínico de estos niños es más severo que el defecto de los transportadores previamente comentados. Algunos pacientes responden a la suplementación con tiamina y la dieta cetogénica.

4) **Deficiencia del transportador mitocondrial de tiamina pirofosfato (hMTPPTR)**, causada por mutaciones en el gen *SLC25A19*, asociada a microcefalia de tipo Amish o necrosis estriatal bilateral con polineuropatía progresiva. La forma clínica de necrosis estriatal responde a la suplementación con tiamina.

Los defectos de transporte y metabolismo de la tiamina son enfermedad neurometabólicas que, sin tratamiento, pueden implicar graves consecuencias. No obstante, el diagnóstico y tratamiento precoz mejora mucho el pronóstico y la calidad de vida de los niños que padecen estas enfermedades.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.sjdhospitalbarcelona.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Todos los derechos reservados.