

DEFECTE DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPUS 2

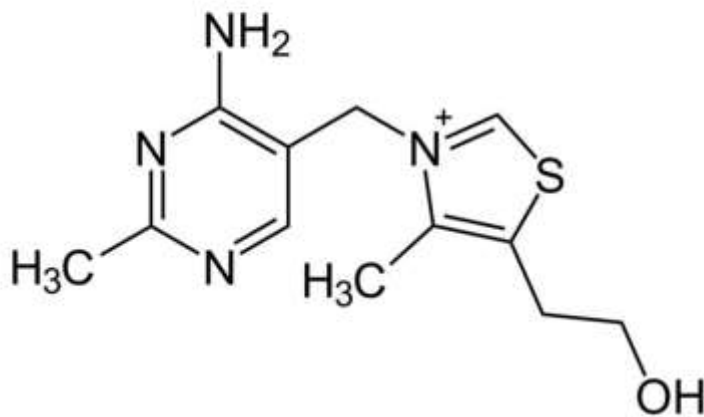
QUÈ ÉS EL DEFECTE DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPUS 2?

El defecte del transportador de tiamina tipus 2 (**hTHTR2**) és un error congènit del metabolisme de la tiamina, causat per mutacions en el gen **SLC19A3** que el codifica. Això implica que els pacients desenvolupin **episodis recurrents d'encefalopatia** acompanyats d'altres manifestacions neurològiques.

QUÈ ÉS LA TIAMINA I COM ES METABOLITZA?

La tiamina és una **vitamina hidrosoluble** (soluble en aigua) del complex B (**vitamina B1**), que participa en les funcions del mitocondri i que és essencial en els processos d'obtenció d'energia cel·lular. També intervé en reaccions del citosol relacionades amb la producció de ribosa, un sucre necessari per a la formació d'àcids nucleics (ADN i ARN).

Tiamina o Vitamina B1



Es troba en cereals, peix, carns i llet

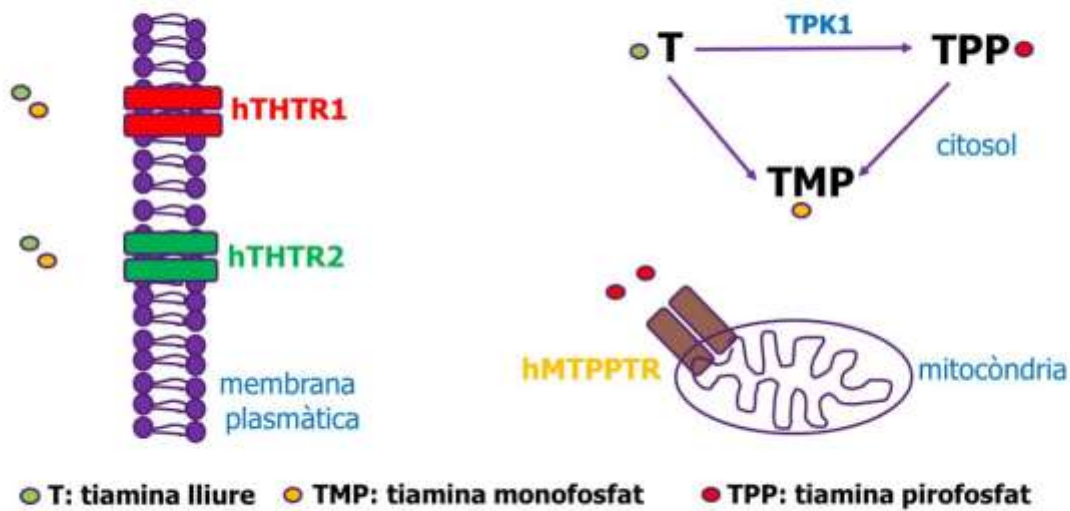
Entre els seus derivats fosforilats, el pirofosfat tiamina (TPP) està involucrat en múltiples reaccions cel·lulars.

La tiamina lliure i el monofosfat de tiamina (TMP) s'absorbeixen a l'intestí prim mitjançant dos transportadors específics: el **transportador de tiamina de tipus 1 (hTHTR1)** i el **transportador de tipus 2 (hTHTR2)**, encara que també poden participar altres transportadors de menor importància metabòlica.

Dins de la cèl·lula, la tiamina lliure es converteix en **tiamina pirofosfat (TPP)** per acció de la **tiamina pirofosfoquinasa (TPK)**. La TPP entra al mitocondri mitjançant el transportador mitocondrial hMTPPTR. La TPP és un cofactor d'enzims

de gran importància metabòlica, tant en el citosol, com en els peroxisomes i en la mitocondria, moltes d'elles relacionades amb el metabolisme energètic.

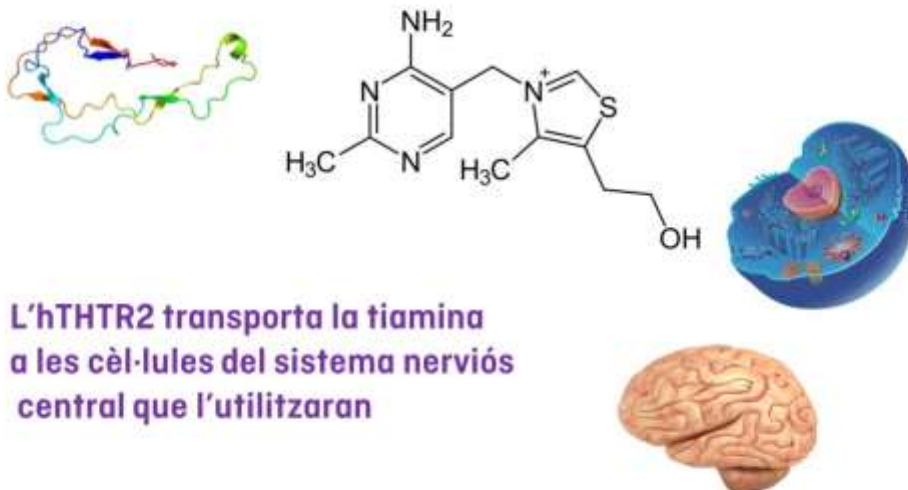
Metabolisme i transport de la tiamina



QUÈ ÉS EL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPUS 2 (hTHTR2) I QUINA FUNCIÓ TÉ?

El **transportador de tiamina tipus 2**, pertany a la família de proteïnes transmembrana, i la seva funció és permetre l'entrada a la cèl·lula de substàncies solubles en aigua, com la tiamina.

Transportador de la tiamina: hTHTR2

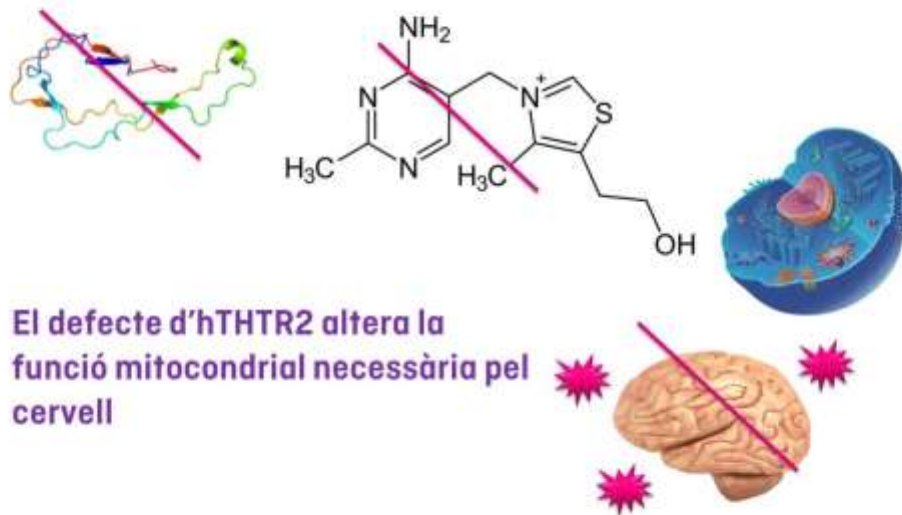


El hTHTR2 capta la tiamina, i la introdueix en la cèl·lula a través de la membrana, de manera que així pot ser utilitzada per a les funcions cel·lulars. Aquest transportador es troba preferentment localitzat en teixits o òrgans que necessiten tiamina per a la seva activitat. El hTHTR2 es troba a la membrana de les neurones del sistema nerviós central (cervell).

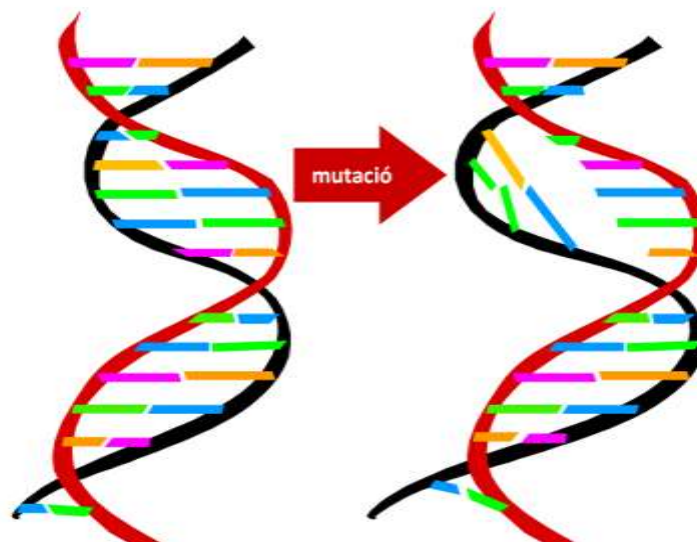
QUÈ PASSA QUAN HI HA UN DEFECTE DE L'hTHTR2?

Quan el transportador de tiamina tipus 2 no funciona de forma correcta es produeixen diferents malalties amb alguns trets en comú, probablement degudes a l'alteració de la producció d'energia mitocondrial necessària per a les diferents funcions neurològiques. Es tracta d'un dèficit genètic, tot i que les manifestacions poden no presentar-se al naixement.

Defecte del transportador de la tiamina: hTHTR2



PER QUÈ ES PRODUEIX LA DEFICIÈNCIA DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPUS 2?

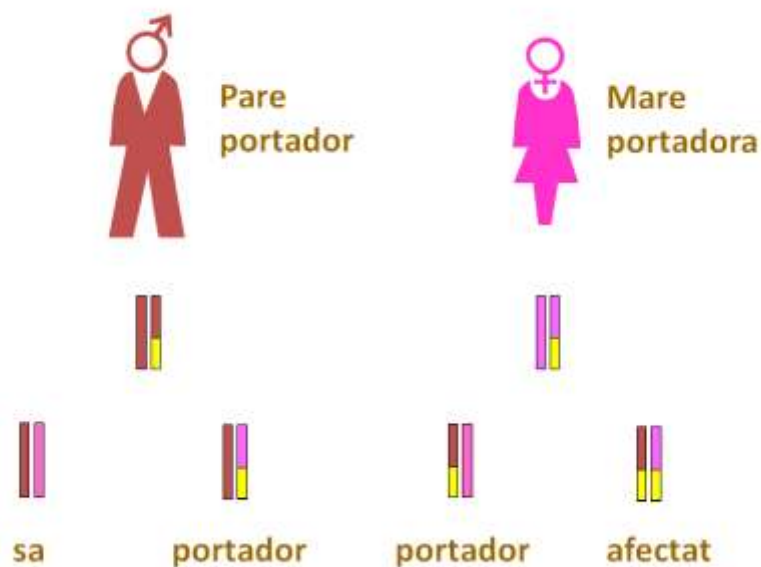


Cadascuna de les reaccions del metabolisme que donaran lloc als compostos que formen el nostre cos està determinada genèticament (**codificada**).

Tots heretem dels nostres pares la informació correcta o alterada que determina que es realitzi cadascuna de les reaccions del metabolisme. Si heretem una informació errònia o parcialment alterada, aquell punt concret funcionarà malament i es pot arribar a produir un error congènit del metabolisme.

La deficiència del transportador-2 de tiamina es produeix per **mutacions** (canvis estables i heretables) en el **gen SLC19A3** que codifica la **proteïna hTHTR2**.

Herència autosòmica recessiva



La deficiència de hTHTR2 és una alteració genètica **d'herència autosòmica recessiva**, la qual cosa implica que els pares solen ser portadors d'una mutació en el gen sense presentar símptomes. Si ambdós pares transmeten la mutació al nen, aquest presentarà una **deficiència del transportador de tiamina 2**, amb les conseqüents manifestacions clíniques.

MANIFESTACIONS CLÍNQUES DEL DEFECTE DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPUS 2

Els nens presenten inicialment un desenvolupament psicomotor normal (els símptomes apareixen abans dels 12 anys en un 80% dels casos), fins que desenvolupen **episodis aguts i recurrents d'encefalopatia**, sovint desencadenats per febre, trauma o vacunació. A l'encefalopatia poden associar distonia, disàrtria, oftalmoplegia externa, convulsions, etc ... juntament amb lesions en diferents àrees del cervell.

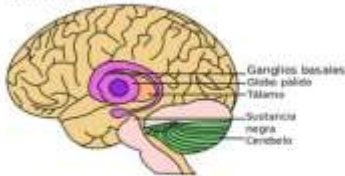
En general, s'han descrit **quatre formes clíniques diferents**:

1. **Malaltia de ganglis basals amb resposta a biotina (BBGD)**: Es tracta d'una malaltia que evoluciona a episodis o brots. Els pacients estan asimptomàtics fins que, a una edat variable dins de la infància, presenten quadres d'encefalopatia (letargia, estupor, ...) trastorns del moviment, dificultats en la parla o pèrdua de la mateixa, dificultats en la deglució, crisis epilèptiques ... Aquests símptomes responen característicament al tractament amb biotina i tiamina a altes dosis, d'aquí el nom que se li va donar a aquesta forma de la malaltia.

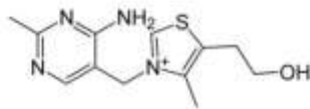
2. **Encefalopatia tipus Leigh:** Encefalopatia aguda amb necrosi bilateral de l'estriat. Es tracta d'una forma de presentació precoç i greu que pot millorar considerablement si és tractada precoçment amb tiamina. Els lactants presenten irritabilitat, augment del to muscular, vòmits i una lesió neuronal visible en la ressonància magnètica, associada a acidosi metabòlica, hiperlactacidèmia i excreció augmentada d'alguns metabòlits com l'alfa-cetoglutarat.

Presentació clínica del defecte de hTHTR2

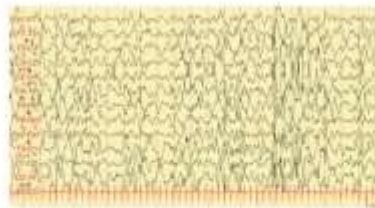
Ganglis basales y estructuras cerebrales relacionadas



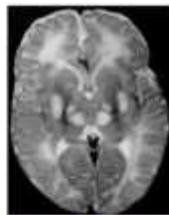
Malaltia dels ganglis basals amb resposta a biotina



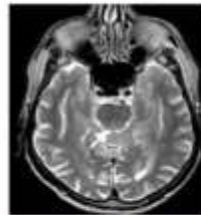
↓ tiamina



Espasmes infantils



Síndrome de Leigh



Encefalopatia de Wernicke

3. **Encefalopatia tipus Wernicke:** Es presenta més freqüentment en pacients adults amb visió doble (per una alteració dels nervis per a la motricitat ocular), atàxia (inestabilitat de la marxa) i quadre confusional.

4. **Espasmes infantils:** Es tracta d'una presentació en forma d'epilèpsia molt severa durant els primers mesos de vida que associa un retard molt important en el desenvolupament del nen.

En cadascuna d'aquestes quatre formes la **ressonància magnètica cerebral** mostra alteracions bastant característiques i pot ajudar a sospitar el diagnòstic.

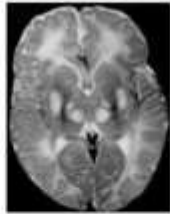
DIAGNÒSTIC DE LA DEFICIÈNCIA D'hTHTR2

La simptomatologia i la imatge cerebral en la ressonància magnètica poden fer sospitar el diagnòstic.

Els pacients amb defecte de hTHTR2 mostren concentracions normals de tiamina en plasma, però **la tiamina lliure es troba disminuïda en líquid cefaloraquídi (LCR)**, de manera que aquest paràmetre pot ser un biomarcador d'aquesta deficiència si hi ha sospita clínica de la mateixa. Alguns pacients mostren un augment de biomarcadors inespecífics de disfunció mitocondrial, com el lactat, alfa-cetoglutarato o alfa-alanina en líquids biològics (sang, orina i LCR).

El diagnòstic de confirmació de deficiència de hTHTR2 es realitza mitjançant l'**estudi mutacional del gen SLC19A3**.

Diagnòstic del defecte d'hTHTR2



Sospita clínica?

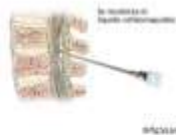
Estudi bioquímic



↑ lactat
↑ aminoàcids



↑ alfa-
cetoglutarat?



↓ tiamina

Estudi genètic



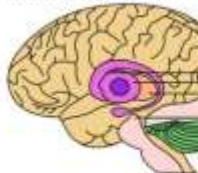
Mutacions
en el gen **SLC19A3**

TRACTAMENT DE LA DEFICIÈNCIA D'hTHTR2

El tractament de forma diària amb altes dosis de tiamina i biotina dóna lloc a diferents respostes en els diferents quadres clínics que s'han associat amb el dèficit de hTHTR2.

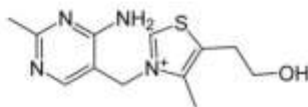
Tractament del defecte d'hTHTR2

Ganglis basales y estructuras cerebrales relacionadas

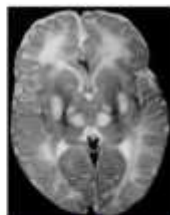
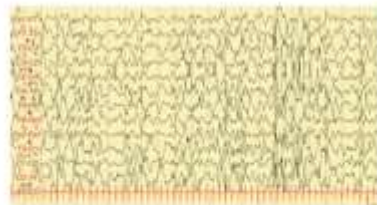


Ganglios basales
Globo pálido
Tálamo
Sustancia negra
Cerebelo

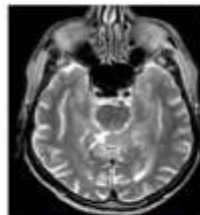
Malaltia dels ganglis basals amb resposta a biotina



↓ tiamina + biotina



Síndrome de Leigh



Encefalopatia de Wernike

Espasmes infantils

En el cas de la **Malaltia dels ganglis basals amb resposta a biotina**, per la qual cosa es coneix amb aquest nom fins a l'actualitat, sembla que l'inici del tractament amb altes dosis de biotina i tiamina millora molt la simptomatologia i prevé de les recaigudes, per la qual cosa no ha de ser interromput.

En l'**encefalopatia tipus Leigh**, el tractament amb tiamina pot millorar la simptomatologia i normalitzar les alteracions metabòliques.

En l'**encefalopatia tipus Wernicke** sembla que també s'ha observat resposta a la tiamina en altes dosis, sobretot per al control de les crisis epilèptiques.

Finalment, en el cas de la **forma amb espasmes infantils**, la resposta a aquesta medicació no ha semblat millorar molt el pronòstic.

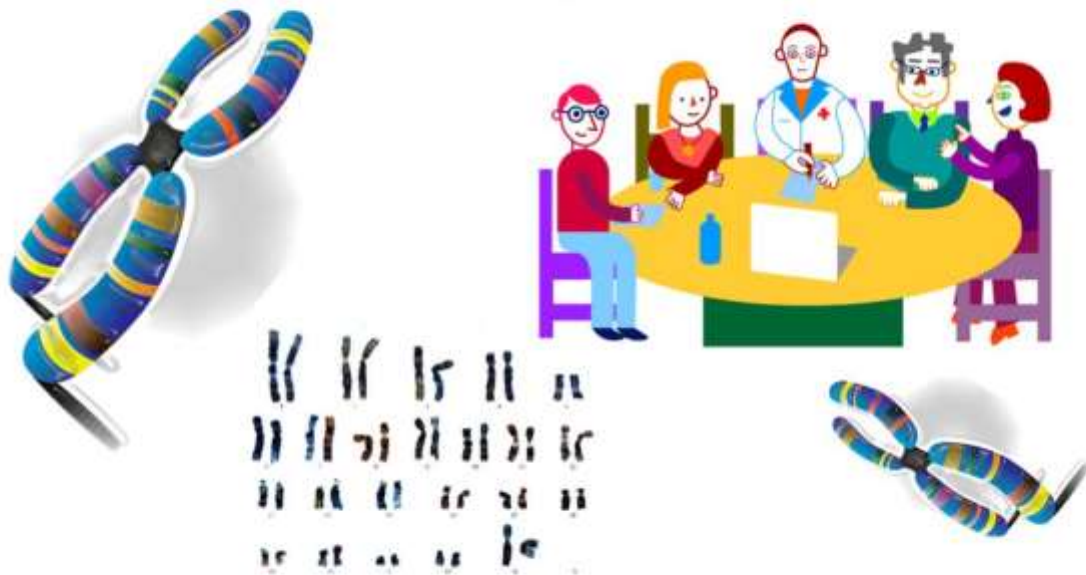
(En qualsevol cas, cal considerar que els casos d'aquestes dues últimes malalties que s'han descrit fins ara són molt escassos).

En general, es pot a més associar un tractament simptomàtic, com l'ús de antiepilèptics per a l'epilèpsia.

Certs factors com la presentació precoç de la malaltia (<6 mesos d'edat), l'afectació de certes àrees del sistema nerviós central en la RM cerebral i algunes mutacions s'han associat a pitjor pronòstic de la malaltia.

QUÈ ES POT FER PER EVITAR EL DÈFICIT DE hTHTR2?

Consell genètic



Es pot realitzar un **consell genètic** en aquelles famílies on, de forma prèvia, s'ha presentat un pacient amb malaltia associada al dèficit de hTHTR2.

Pel que fa al diagnòstic prenatal, la forma més segura és l'estudi genètic del fetus, si es coneix la mutació que va causar la malaltia.

ALTRES DEFECTES DEL TRANSPORT I METABOLISME DE LA TIAMINA

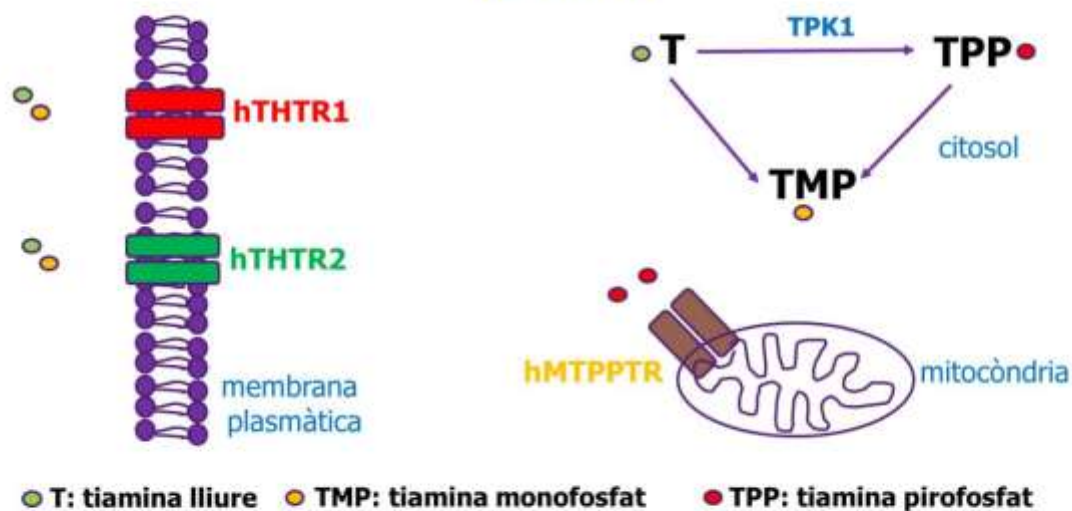
S'han descrit defectes en 3 gens implicats en el transport (*SLC19A2*, *SLC19A3* i *SLC25A19*) i un implicat en el metabolisme de la tiamina (*TPK1*).

Els fenotips clínics causats per mutacions en aquests gens són els següents:

1) **Deficiència del transportador hTHTR1**, causada per mutacions en el gen *SLC19A2*, associada a una tríada d'anèmia megaloblàstica sensible a tiamina, diabetis mellitus no autoimmune i sordesa neurosensorial d'inici d'hora. Aquests símptomes poden no presentar-se de forma simultània, la qual cosa dificulta el diagnòstic. La suplementació amb tiamina produeix una millora dels símptomes, control de l'anèmia i la glucèmia, però no impedeix la pèrdua de l'audició.

2) **Deficiència del transportador hTHTR2**, causada per mutacions en el gen *SLC19A3*, tractada ja extensament en els apartats anteriors, ja que és el defecte més freqüent (al voltant de 116 pacients descrits).

Defectes del metabolisme i transport de la tiamina



3) **Deficiència de l'enzim tiamina pirofosfoquinasa (TPK)**, causada per mutacions en el gen *TPK1*, associada a síndrome de Leigh. El quadre clínic d'aquests nens és més sever que el defecte dels transportadors prèviament comentats. Alguns pacients responen a la suplementació amb tiamina i la dieta cetogènica.

4) **Deficiència del transportador mitocondrial de tiamina pirofosfat (hMTPPTR)**, causada per mutacions en el gen *SLC25A19*, associada a microcefàlia de tipus Amish o necrosi estriatal bilateral amb polineuropatia progressiva. La forma clínic de necrosi estriatal respon a la suplementació amb tiamina.

Els **defectes del transport i metabolisme de la tiamina** són malalties neurometabòliques que, sense tractament, poden implicar greus conseqüències. No obstant això, el diagnòstic i tractament precoç millora molt el pronòstic i la qualitat de vida dels nens que les pateixen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.sjdhospitalbarcelona.org / www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Tots els drets reservats.