

# Erken Başlangıçlı Tiamin Yanıtlı Megaloblastik Anemi Sendromu Olgusu

## A Case of Early-Onset Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome

Melahat Melek OĞUZ,<sup>a</sup>  
Zehra AYCAN,<sup>b</sup>  
Melikşah KESKİN,<sup>c</sup>  
Senem ESEN ŞAHİN,<sup>a</sup>  
Pelin ZORLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
<sup>b</sup>Çocuk Endokrinoloji Kliniği,  
<sup>c</sup>Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Kliniği,  
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.04.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 30.07.2015

Bu çalışma, 2. PUADER  
Kongresi (1-5 Mayıs 2013, Antalya)'nde  
poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Melahat Melek OĞUZ  
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
melekboynukalin@gmail.com

**ÖZET** Tiamine yanıtı megaloblastik anemi (TRMA) sendromu, megaloblastik anemi, diabetes mellitus ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterize otozomal resesif geçişli bir sendromdur. *SLC19A2* genindeki mutasyon sonucu tiamin taşıyıcı plazma proteininin yapısındaki bozukluğa bağlı gelişmektedir. Bahsi geçen kardinal bulgulara ek olarak, olgularda retina ve optik sinir anomalileri, konjenital kalp hastalığı ve nörolojik bulgular izlenebilmektedir. Sendromun klinik bulguları sıklıkla okul öncesi dönemde bulgu verir. Ateş şikâyeti ile getirilen iki aylık erkek olguda yapılan tetkikler sonucunda megaloblastik anemi (Hb: 6,3 g/dL) ve kan şekeri yüksekliği (kan glukozu: 250 mg/dL) saptandı. Olguya insülin tedavisi başlandı. Bu birliktelik nedeni ile TRMA düşünülen olguda, işitme testinde sensörinöral işitme kaybı saptandı. Oral tiamin (75 mg/gün) tedavisi başlanan olgunun izleminin dördüncü gününde insülin ihtiyacı kalmadı ve izlemde anemisi düzeldi. Olgu, nadir karşılaştığımız bir sendrom olan TRMA'nın tüm ana bulgularını aynı anda ve erken yaşta göstermesi nedeni ile sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Bebek; sağırılık; işitme kayıplı noninsulin-bağımlı diabetes mellitus; tiamine duyarlı megaloblastik anemi sendromu

**ABSTRACT** The thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA) syndrome is an autosomal recessive syndrome characterized by megaloblastic anemia, diabetes mellitus and sensorineural hearing loss. It develops following a disorder in the plasma thiamine carrier protein as a result of a mutation in the *SLC19A2* gene. There may be retina and optic nerve anomalies, congenital heart disease and neurological findings in addition to the above mentioned cardinal signs. The clinical signs of the syndrome usually appear in the preschool period. A two-month-old male presented with fever and investigations revealed megaloblastic anemia (Hb 6.3 g/dL) and high blood sugar (blood glucose 250 mg/dL). Insulin and oral thiamine (75 mg/day) were started. TRMA was considered with these two findings and sensorineural hearing loss was detected on hearing tests. The patient no longer required insulin from the fourth day and the anemia also resolved during follow-up. We present the case as it showed all the findings of the rare TRMA syndrome together at a young age.

**Key Words:** Infant; deafness; noninsulin-dependent diabetes mellitus with deafness; thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2015;10(2):69-72

Tiamine yanıtı megaloblastik anemi (TRMA) sendromu, ilk kez Roger ve ark. tarafından tanımlanmış, otozomal resesif kalıtılan çocukluk çağı başlangıçlı bir sendromdur. Sendromun ana klinik bulguları; megaloblastik anemi, diabetes mellitus ve sensörinöral sağırılıktır.<sup>1</sup> Bu kardinal bulgulara ek olarak retina ve optik sinir anomalileri, konjenital kalp

hastalığı ve aritmi de literatürde bildirilmiştir.<sup>2</sup> Ateş şikâyeti ile getirilen iki aylık erkek olgu, izleminde diabetes mellitus, megaloblastik anemi ve sensörinöral işitme kaybının saptanması ile TRMA tanısı almıştır. Olgu bu sendromun nadir görülmesi, tüm kardinal bulguların aynı anda ve erken yaşta izlenmesi nedeni ile sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

İki aylık erkek olgu, üç gündür olan ateş yakınması ile hastanemize getirildi. Prenatal öyküsünde, anede saptanan gestasyonel diyabet dışında özellik yoktu. Aralarında ikinci dereceden akrabalık bulunan anne ve babanın ilk çocuğu idi. Ailede bilinen önemli hastalık öyküsü yoktu. Olgunun başvuru muayenesinde genel durumu orta, soluk ve hâlsiz idi. Vücut ısısı 37,5 °C, kalp tepe atımı 130/dakika, solunum sayısı 48/dakika, kan basıncı 75/50 mmHg idi. Diğer sistem muayenelerinde mukozalarının soluk görünümde olması dışında patolojik muayene bulgusu yoktu. Laboratuvar incelemesinde; Hb: 6,36 g/dL (9,8-13,4), Hct: %21,6 (28,3-40), MCV: 93 fL (72-90,1), RDW: %23,1 (12,1-17), beyaz küre: 23.000/mm<sup>3</sup> (7.400-15.400), platelet: 126.000/mm<sup>3</sup> (270.000-505.000), C-reaktif protein (CRP): 26 mg/L (0-8 mg/L), glukoz: 250 mg/dL (70-100), total bilirubin: 2,3 mg/dL (0-2), direkt bilirubin: 0,5 mg/dL (0-0,2), demir: 142 ug/dL (36-184), ferritin: 510 ng/mL (6-410), SDBK: 353 ug/dL, vitamin B<sub>12</sub> 541 pg/ml (200-1210), folik asit: 20,78 ng/mL (3-22,4), retikülosit: %1,48 (0-%5) idi. Tiroid fonksiyon testleri ötiroid idi. Direkt coombs ve indirekt coombs testi negatif idi. Periferik yaymada eritrositler normokrom, makrositer morfolojide, anizositoz ve poikilositoz mevcuttu. Nötrofillerde hipersegmentasyon izlendi. Ozmotik frajilite ve enzim eksikliklerine yönelik yapılan (pirüvat kinaz ve glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği) tetkikler normaldi. Parvovirüs B19, mikoplazma, sitomegalovirüs, Epstein-barr, rubella ve toksoplazma serolojileri negatif idi. Kemik iliği incelemesinde eritrosit öncüllerinde artış ve megaloblastik değişiklikler, matür hücrelerde nükleus sitoplazmasında artış ve ring sideroblastlar görülmesi ile olguya megaloblastik anemi tanısı konuldu.

Olgunun ateş şikâyetine yönelik yapılan değerlendirmede ateş odağı saptanamaması nedeni ile gizli bakteriyemi düşünülerek kan kültürü alınıp parantral seftriakson tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisinin 24. saatinden itibaren olgunun ateşi düştü. Başlangıçta strese bağlı hiperglisemi olabileceği düşünülen olgunun izleminde kan şekeri değerleri 200 mg/dL'nin üzerinde seyretti. Kan şekeri 358 mg/dL iken bakılan kan ketonu ve idrar ketonu negatif, HbA1c düzeyi %5,9 (4,6-6,2), fruktozamin: 307 µmol/L (0-229), C peptit: 1,52 ng/mL (0,9-4), insülin: 8,4 mIU/mL (2-23), anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD), antiinsülin ve antiadacık antikorları negatif saptandı. Olguya subkütan insülin tedavisi başlandı. Diabetes mellitus ve megaloblastik anemi birlikteliği olması nedeni ile olguda TRMA düşünüldü. Tanıyı desteklemek için bakılan tiamin düzeyi 27 mg/dL (25-75) olarak saptandı. İşitsel beyin yanıtı (BERA) incelemesinde olgunun bilateral işitme kaybının olduğu görüldü. Olguya TRMA tanısı konularak, 75 mg/gün oral tiamin tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününden itibaren insülin ihtiyacı azalmaya başladı. Tedavinin dördüncü günü insülin ihtiyacı kalmadı ve tedavinin ikinci haftasında hemoglobin değeri 10,1 g/dL'ye yükseldi. Olgunun altı aylık izleminde hemoglobin düşüklüğü ve insülin ihtiyacı olmadı.

## TARTIŞMA

TRMA, *SLC19A2* genindeki mutasyon sonucu tiamin taşıyıcı plazma proteininin yapısındaki bozukluğa bağlı gelişen klinik tablodur. *SLC19A2* nakavt fare modellerinde tiamin düzeyleri düştüğünde, insülin sekresyonunda kusur ve kohlear tüüsü hücrelerde seçici kayıp olduğu görülmüştür.<sup>3</sup> Megaloblastik aneminin patogenezi tam olarak açıklanamamaktadır. Timin transportundaki bozukluk sonucu hücre içi timin düzeyinin düşmesi ve kusurlu RNA riboz sentezinin megaloblastik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Farmakolojik doz B<sub>1</sub> vitamini (25-75 mg/gün) tedavisi ile kan tablosu düzelmektedir.<sup>4</sup> Olgumuzun periferik yaymasında ve kemik iliği incelemesinde megaloblastik anemi ile uyumlu değişiklikler saptandı. Başvurusunda ağır anemisi olan olguya başlanan

tiamin tedavisinin ikinci haftasında hemoglobin değerlerinde yükselme gözlemlendi. Literatürde, başlangıçta tiamine yanıt veren aneminin özellikle erişkin dönemlerde transfüzyon bağımlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>5</sup> Olgumuzun altı aylık izleminde hemoglobin değerinde düşüş olmadı, ancak bu açıdan izlenmeye devam edilmektedir.

TRMA'nın diğer bir kardinal belirtisi olan işitme kaybı erken yaşlarda karşımıza çıkmaktadır.<sup>6</sup> Sağırılığın nedeni net olarak bilinmemektedir. Ancak, hayvan modellerinde kohleanın histopatolojik incelemesinde içteki tüysü hücrelerde dejenerasyon saptanmıştır.<sup>3</sup> Olgumuza yapılan işitsel beyin yanıtı (ABR-BERA) testinde işitme kaybının olduğu saptandı. Öyküsünden, doğumda yapılan işitme taramasının normal sonuçlandığı öğrenildi. Olgumuzun tiamin tedavisi sonrası yapılan kontrollerinde işitsel beyin yanıtında düzelme gözlemlenmedi. Literatürde işitme kaybı olmadan önce tanı alan hastalarda da tiamin tedavisine rağmen geri dönüşümsüz işitme kaybı geliştiği bildirilmiştir.<sup>7</sup> Erken dönemde tanı alan hastalarda kohlear nakil sonrası işitmede düzelme olduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Olgumuz da erken dönemde tanı aldığından kohlear implantasyon için ilgili bölüme referans edildi. Uzun dönem takip edilen hasta serilerinde hastaların öncelikle anemi ile prezente olduğu, işitme kaybının daha çok iki yaşından sonra ortaya çıktığı belirtilmiştir.<sup>9</sup> Olgumuz, erken dönemde işitme kaybı saptanması ve hastalığın tüm kardinal bulgularının aynı anda ortaya çıkması nedeni ile farklılık arz etmektedir.

TRMA'da intraselüler tiamin eksikliğine bağlı pankreas adacık hücre disfonksiyonu nedeni ile insülin salınımında defekt vardır. Diyabet kliniği sıklıkla okul öncesi dönemde olmak üzere yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir.<sup>5,10</sup> Diyabet mellitus tiamin tedavisine yanıt vermektedir. Ancak, uzun dönem izlenen hastalarda pubertal dönemde insülin ihtiyacı olabileceği bil-

dirilmiştir.<sup>5</sup> Olgumuzun bakılan antiinsülin, antiadacık ve anti-GAD antikolları negatif sonuçlanmıştır. TRMA'nın yenidoğan döneminde tanı alan diyabet olgularının ayırıcı tanısında akılda tutulması gerektiği bilinmektedir.<sup>11</sup> Nitekim olgumuz da iki ay gibi küçük bir yaşta tanı almıştır. Tiamin tedavisi ile insülin ihtiyacı kaybolan olgumuzun izlemine devam edilmektedir.

TRMA'da klasik triada ek olarak anormal retinal görünüm, fonksiyonel retinal distrofi optik atrofi, rod kon distrofisi gibi göz bulguları da eşlik edebilmektedir. Literatürde TRMA'nın kardiyovasküler anomaliler, ani ölüm, inme, yüksek atımlı kalp yetmezliği, paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal duraklama ve konjenital kalp hastalıkları ile birlikteliği bildirilmiştir.<sup>12</sup> Olgumuzun bu nedenle yapılan göz muayenesinde ve kardiyolojik değerlendirmesinde patoloji saptanmamıştır. Yine Shaw-Smith ve ark.nın yaptıkları çalışmada, TRMA hastalarının %27'sinde inme, fokal veya jeneralize epilepsi gibi nörolojik defisit saptanmıştır.<sup>11</sup> Olgumuzda ise herhangi bir nörolojik semptom yoktu.

Olgumuzda diabetes mellitus ve megaloblastik anemi birlikteliğinin olması nedeni ile TRMA düşünülmüştür. İşitme testinde sağırılık saptanması ile tanı desteklenmiştir. Erken dönemde tiamin tedavisi başlanmıştır. TRMA'nın tüm kardinal bulgularının saptanması ve işitme kaybı dışında diğer bulguların tiamin tedavisi ile düzelmesiyle tanıya gidilmiştir. Teknik imkânsızlıklar nedeni ile olgumuzun genetik incelemesi yapılamamıştır.

İnfant dönemde ortaya çıkan anemi hiperglisemi birlikteliğinde hastalar dikkatle irdelenmeli, eşlik eden işitme kaybı varlığında akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde TRMA ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir. Erken tanı ve tedavi ile hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar engellenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Akbari MT, Zare Karizi S, Mirfakhraie R, Keikhaei B. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome with Ebstein anomaly: a case report. *Eur J Pediatr* 2014;173(12):1663-5.
2. Tinsa F, Ben Amor S, Kaabachi N, Ben La-souad M, Boussetta K, Bousnina S. Unusual case of thiamine responsive megaloblastic anemia. *Tunis Med* 2009;87(2):159-63.
3. Liberman MC, Tartaglino E, Fleming JC, Neufeld EJ. Deletion of SLC19A2, the high affinity thiamine transporter, causes selective inner hair cell loss and an auditory neuropathy phenotype. *J Assoc Res Otolaryngol* 2006;7(3):211-7.
4. Boros LG, Steinkamp MP, Fleming JC, Lee WN, Cascante M, Neufeld EJ. Defective RNA ribosynthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood* 2003;102(10):3556-61.
5. Ricketts CJ, Minton JA, Samuel J, Ariyawansa I, Wales JK, Lo IF, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome: long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr* 2006;95(1):99-104.
6. Setoodeh A, Haghighi A, Saleh-Gohari N, Ellard S, Haghighi A. Identification of a SLC19A2 nonsense mutation in Persian families with thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Gene* 2013;519(2):295-7.
7. Akın L, Kurtoğlu S, Kendirci M, Akın MA, Karakükçü M. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):36-9.
8. Hagr AA. Cochlear implant and thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Ann Saudi Med* 2014;34(1):78-80.
9. Borgna-Pignatti C, Azzalli M, Pedretti S. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: long term follow-up. *J Pediatr* 2009;155(2):295-7.
10. Yılmaz Agladioglu SY, Aycan Z, Bas VN, Peltek Kendirci HN, Onder A. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel mutation. *Genet Couns* 2012;23(2):149-56.
11. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, Grulich-Henn J, Habeb AM, Hussain K, et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes* 2012;13(4):314-21.
12. Aycan Z, Baş VN, Cetinkaya S, Ağladioğlu SY, Kendirci HN, Senocak F. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome with atrial standstill: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(2):144-7.