

Intérêt du dialogue entre endocrino et neuro pédiatres pour le diagnostic précoce des résistances aux hormones thyroïdiennes par Mutation du gène codant pour MCT8: à propos de 2 cas



Isabelle Oliver Petit^a, Claude Cancès^b, Caroline Hachon Le Camus^b, Frédérique Savagner^c

^a Unité d'endocrinologie, génétique, maladies osseuses et gynécologie. ^b Unité de neurologie, Hôpital des enfants, Toulouse Cedex 31059,

^c Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, Institut fédératif de biologie, Toulouse

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt

Introduction

Le transporteur MCT8 (Monocarboxylate transporter 8) permet le passage actif et spécifique sur le plan cérébral des iodothyrosines à travers la membrane plasmique.

Les mutations du gène SLC16A2 codant pour MCT8, localisé sur le chromosome X, conduisent au phénotype décrit comme syndrome d'Allan-Herndon-Dudley, malheureusement de diagnostic souvent tardif et d'élimination: cliniquement ces patients se présentent comme un retard mental lié à l'X, avec hypotonie axiale sévère et une hypotrophie secondaire à l'hyperthyroïdie périphérique.

La collaboration étroite mise en place à l'hôpital des enfants de Toulouse entre endocrino et neuro pédiatres, avec analyse systématique des bilans thyroïdiens complets des enfants avec retard de développement a permis 2 diagnostics précoces, avec mise en évidence de 2 nouvelles mutations.

Cas cliniques

Cas 1

Loïk, 5 ans, est suivi depuis la période néonatale pour une **hypotonie axiale** sévère évoluant vers une quadri parésie dystonique (2 ans) et une épilepsie (5 ans). Paradoxalement ses capacités de communication non verbales sont bonnes.

Il présente associé une **hypotrophie** sévère

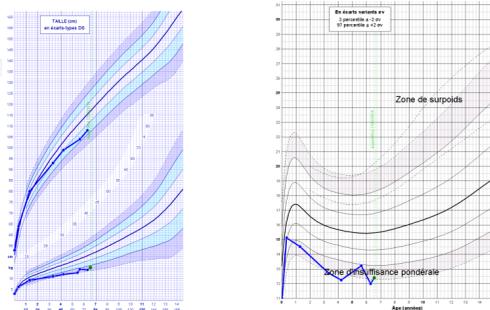


Fig 1&2: Courbes de croissance en poids taille et IMC de Loïk en fonction de l'âge et par rapport aux courbes de références Française

Toutes les explorations neurologiques (anoxie, maladies neuromusculaires), métaboliques et génétiques (Steinert, Prader Willi...) sont restées négatives. Sur l'IRM cérébrale, il présente un **retard de myélinisation** à 1 et à 3 ans et une leucodystrophie

Biologie : T3L élevée, T4L effondrée, TSH limite supérieure

	T3L pg/ml (2 - 4,3)	T4L pg/ml (9, 3 - 17)	TSH µui/ml (0,3 -4,2)
6 ans	6,3	5,7	4,6

Génétique:

Mise en évidence d'une **large délétion dans l'exon 1**

du gène SLC16A2, à l'état héli zygote,

avec effet fonctionnel inactivateur chez Loïk.

Sa maman est hémizygote saine.

. L'Enquête et le conseil génétique

familial sont en cours (oncle et grand oncle maternel

de Loïk décédés en période néonatale)

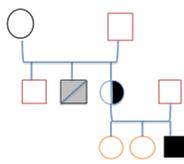


Figure 3:Arbre généalogique cas index 1

Cas 2

Alexandre, sans histoire néonatale ni familiale, est vu à l'âge de 9 mois, pour une **hypotonie axiale** avec **mauvaise prise de poids**. Pas de tenue assise mais bon éveil. Episodes d'agitation avec sueurs.

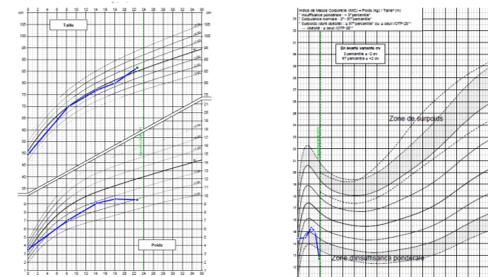


Fig 4 & 5: Courbes de croissance en poids taille et IMC d'Alexandre en fonction de l'âge et par rapport aux courbes de références Française

A 1 an, bilan neuro musculaire et métabolique négatif avec une IRM cérébrale normale sinon un **retard de myélinisation**

Biologie : T3L élevée, T4L effondrée, TSH normale

	T3L pg/ml (2 - 4,3)	T4L pg/ml (9, 3 - 17)	TSH µui/ml (0,3 -4,2)
1 an	7,7	6,5	4

Evolution vers un retard de développement avec hypotonie axiale, et hypertonie périphérique dystonique.

Génétique:

Mise en évidence d'une nouvelle mutation intronique du gène SLC16A2, non décrite précédemment, apparue de novo chez le patient.

Discussion

La collaboration étroite des équipes pédiatriques et la simple analyse du profil thyroïdien très spécifique des patients avec mutations du gène codant pour MCT8 permet un diagnostic précoce. De celui résulte :

- Pour les familles: un conseil génétique du couple et des collatéraux compte tenu de la transmission liée à l' X avec information des risques, possiblement diagnostic anténatal précoce avec ITG, voir diagnostic préimplantatoire.
- Pour l'enfant: une amélioration de la qualité de vie avec l'arrêt des investigations à visée étiologique et une prise en charge adaptée des signes d'hyperthyroïdie périphérique .

Très prochainement, ces enfants vont pouvoir participer en France (Toulouse, Necker) à l'essai thérapeutique européen par TRIAC, analogues des hormones thyroïdiennes, coordonnée par l'équipe Pr Visser (Amsterdam).