

# Mise en évidence par NGS d'une nouvelle mutation homozygote du gène codant pour NIS chez un patient avec hypothyroïdie congénitale

Isabelle Oliver-Petit<sup>1</sup>, Isabelle Gennero<sup>2,3</sup>, Frédérique Savagner<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>Unité d'endocrinologie, hôpital des enfants; <sup>2</sup>Laboratoire de biochimie, IFB Purpan & <sup>3</sup>Université Paul Sabatier, TOULOUSE, France  
Pas de conflit d'intérêt

## Introduction:

NIS (symporteur NA/I) est une glycoprotéine transmembranaire, permettant le transport actif des ions iodure dans le thyrocyte, première étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Un défaut de ce transport peut induire une hypothyroïdie, avec éventuellement goitre, et défaut de fixation du radio-isotope à la scintigraphie.

Des mutations du gène SLC5A5 codant pour NIS ont été rapportées dans de rares cas d'hypothyroïdie congénitale avec glande en place, de transmission autosomique récessive. Ce gène est formé de 15 exons, mais compte tenu de la rareté de la pathologie, actuellement aucun laboratoire en Europe ne séquence en routine ce gène pour confirmer le diagnostic des patients au phénotype évocateur.

## Objectif and Méthode

- Explorer un patient porteur d'une hypothyroïdie congénitale avec phénotype compatible avec une anomalie de NIS
- L'AND génomique est étudié avec une puce NGS (next generation sequencing) de 18 gènes (SLC5A5 inclus) ciblant les anomalies thyroïdiennes congénitales

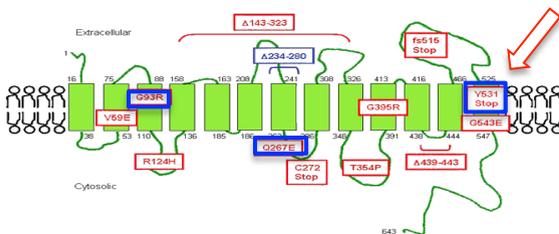
## Observation

- Nouveau-né de parents consanguins au 2<sup>ème</sup> degré, dépisté sur buvard à la naissance pour une TSH élevée. A J10, TSH > 150 UI/L; T4L 1,7pg/ml (7,5-16); T3L 1,5pg/ml (2-4,2); Tg 600 ng/ml. La thyroïde est de morphologie normale à l'échographie et de volume 1,4ml (normale 0,4-1,42); La scintigraphie au Tc est blanche.
- Un traitement par L-Thyroxine est immédiatement débuté, l'évolution clinique est très favorable avec un enfant dont le développement psychomoteur et statur pondéral est tout à fait normal mais chez qui on observe après l'âge de 3 ans l'apparition d'un petit goitre.
- L'analyse de l'ADN leucocytaire par NGS, a révélé **une mutation non-sens homozygote C>G dans l'exon 13 du gène SLC5A5, conduisant à l'apparition d'un codon stop en position 531(p.Tyr531stop)**.

## Discussion

A ce jour, 13 mutations différentes de ce gène ont été décrites dans la littérature: toutes sauf une sont des mutations homozygote (voir figure).

Cette mutation homozygote dans le gène NIS induit la perte complète du 13<sup>ème</sup> domaine transmembranaire et de la partie carboxy-terminale du symporteur et souligne ainsi le rôle fonctionnel de ce segment dans le transport actif de l'iode. Cette mutation n'avait été au préalable décrite que chez un hétérozygote composite sans que son rôle pathogène sur le transport iodé soit prouvé.



NIS est constitué de 643 acides aminés et de 13 segments transmembranaires, La plupart des mutations identifiées sont homozygotes (carré rouge) Y531 avait été identifiée comme hétérozygote composite (carré bleu) avec G93R (3ième segment) ou Q267E (boucle intraC) sans que sa pathogénie soit prouvée. Y531 est décrite à l'état homozygote pour la première fois (flèche) dans ce travail

## Conclusion

Nous rapportons ici le 1<sup>er</sup> patient avec une hypothyroïdie congénitale sévère par défaut de transport de l'iode et mutation homozygote non-sens p.Tyr531stop du gène codant pour NIS. L'approche NGS apparaît un outil diagnostique performant pour identifier les troubles rares de l'hormonothérapie thyroïdienne