

## Deficiencia del transportador celular de hormona tiroidea MCT8: caso clínico y revisión de la bibliografía

Laura López-Marín, Mónica Martín-Belinchón, Luis G. Gutiérrez-Solana, Beatriz Morte-Molina, Anna Duat-Rodríguez, Juan Bernal

**Introducción.** El MCT8 es un transportador específico para las hormonas tiroideas T4 y T3, que permite su entrada en el cerebro y otros órganos. La deficiencia de MCT8, o síndrome de Allan-Herndon-Dudley, es un trastorno ligado a X que, generalmente, se presenta como un cuadro neurológico grave de inicio precoz, con un perfil tiroideo característico (aumento de T3 y disminución de T4 y rT3).

**Objetivo.** Se presenta el primer caso diagnosticado en España con este síndrome y se revisa la bibliografía publicada, las distintas formas de presentación clínica, los avances genéticos, el diagnóstico diferencial y las perspectivas terapéuticas, y se propone un algoritmo diagnóstico.

**Caso clínico.** Varón de 5 años con un cuadro clínico compatible con una enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. La secuenciación del gen *PLP1* no mostró alteraciones. Todos los estudios metabólicos y genéticos realizados fueron normales. Finalmente, un estudio completo del perfil tiroideo reveló alteraciones compatibles con una deficiencia del transportador MCT8. La secuenciación del gen *SLC16A2* (MCT8) mostró una mutación en el exón 3 y el estudio celular confirmó que esta mutación cambia las propiedades de la proteína.

**Conclusiones.** En los últimos años se han multiplicado las publicaciones sobre este síndrome, con la identificación de más de 50 familias en el mundo. Es importante conocer este síndrome y sospecharlo, porque el diagnóstico es fácil, económico y accesible (perfil tiroideo), y, aunque no tiene tratamiento específico, el diagnóstico precoz evita pruebas innecesarias y permite ofrecer consejo genético a las familias afectadas.

**Palabras clave.** Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Hormonas tiroideas. Leucodistrofia. MCT8. Retraso de la mielinización. Síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Transportador de hormona tiroidea.

### Introducción

Las hormonas tiroideas son cruciales para el desarrollo de diferentes órganos, en particular del cerebro [1]. La actividad de las hormonas tiroideas en el organismo depende, fundamentalmente, de la cantidad de T3 intracelular. En las últimas tres décadas se han identificado diferentes transportadores necesarios para que las hormonas tiroideas lleguen hasta la célula y puedan unirse a sus receptores específicos. Dentro de estos transportadores cobra una especial importancia el MCT8 (*monocarboxylate transporter 8*) porque es el transportador principal de T3 en la barrera hematoencefálica y en las neuronas, y porque su deficiencia conlleva un grave síndrome neurológico [2-6].

En los últimos años se han multiplicado las publicaciones sobre este síndrome, con la identificación de más de 50 familias en el mundo. Presentamos el primer caso diagnosticado en España de deficiencia de transportador de hormonas tiroideas MCT8 o síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Re-

visamos las distintas formas de presentación clínica, los avances genéticos, el diagnóstico diferencial y las perspectivas terapéuticas.

### Caso clínico

Varón de 5 años, primer hijo de padres caucásicos sanos no consanguíneos. No existen antecedentes familiares de interés. El embarazo fue controlado, de curso normal, sin evidencia de infecciones ni ingesta de tóxicos. El parto tuvo lugar a las 41 semanas de gestación mediante cesárea, por no progresión. Tuvo un Apgar de 9 al minuto de vida y de 10 a los cinco minutos, y no precisó reanimación. Los datos antropométricos en el momento del nacimiento (peso, longitud y perímetro cefálico) se encontraban dentro de la normalidad. El cribado neonatal de metabolopatías congénitas y la serología TORCH fueron negativos. Desde las primeras fases se evidenció nistagmo, retraso psicomotor e hipotonía grave (ausencia de sostén cefálico a los 6 me-

Sección de Neuropediatría; Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (L. López-Marín, L.G. Gutiérrez-Solana, A. Duat-Rodríguez). Instituto de Investigaciones Biomédicas; CSIC-UAM; CIBERER (M. Martín-Belinchón, B. Morte-Molina, J. Bernal). Madrid, España.

#### Correspondencia:

Dra. Laura López Marín. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid.

#### E-mail:

llopez.hnjs@salud.madrid.org

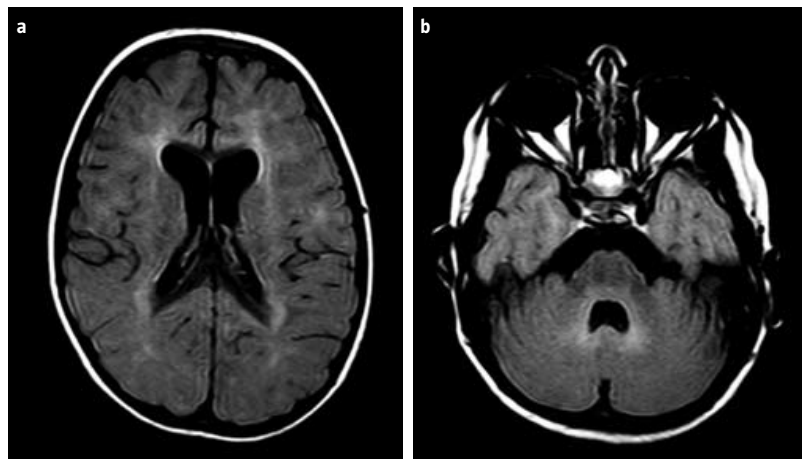
Accepted tras revisión externa: 02.04.13.

#### Cómo citar este artículo:

López-Marín L, Martín-Belinchón M, Gutiérrez-Solana LG, Morte-Molina B, Duat-Rodríguez A, Bernal J. Deficiencia del transportador celular de hormona tiroidea MCT8: caso clínico y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2013; 56: 615-22.

© 2013 Revista de Neurología

**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral, corte axial, secuencia T<sub>2</sub>-FLAIR. Se observan cambios de señal hiperintensos en la sustancia blanca periventricular y subcortical de las regiones frontoparietales (a), y en la sustancia blanca cerebelosa adyacente a las paredes del IV ventrículo (b).



ses), por lo que acudieron a la consulta de neurología de su hospital de referencia. Allí se solicitó análisis de creatinina (CPK), cariotipo y examen oftalmológico con resultado normal, y una resonancia magnética (RM) craneal en la que se objetivó una hiperseñal en las secuencias ponderadas en T<sub>2</sub> en la sustancia blanca cerebelosa y subcortical, y un cuerpo calloso de pequeño tamaño. Meses más tarde, ante la ausencia de mejoría clínica, consultaron en otro hospital, donde realizaron potenciales evocados visuales y estudios metabólicos (ácido láctico, pirúvico y ácidos orgánicos) sin encontrar alteraciones. Con la sospecha de enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, solicitaron análisis del gen *PLP1*, y el resultado fue normal. A pesar de recibir rehabilitación y estimulación desde los primeros meses de vida, el retraso psicomotor cada vez era más pronunciado, no conseguía sostén cefálico, no desarrollaba lenguaje, no mejoraba la hipotonía axial, y la de los miembros progresaba hacia espasticidad. A los 18 meses, los padres solicitaron una nueva valoración en un hospital de Estados Unidos. Allí se realizaron nuevos estudios metabólicos (CPK, ácido láctico, aminoácidos, ácidos orgánicos, defectos congénitos de la glicosilación de proteínas, neurotransmisores, metabolismo de la creatina y fenilalaninemia materna), perfil tiroideo, potenciales auditivos del tronco, potenciales evocados visuales, electromiograma y velocidad de conducción, y diversos análisis genéticos (gen *ARX*,

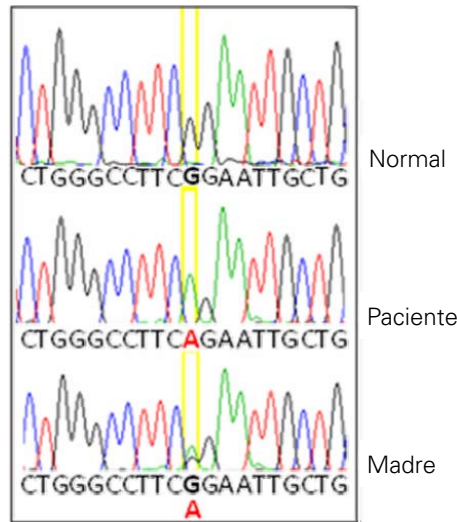
Prader-Willi, Angelman y *microarrays*), todo ello con resultado normal. Se repitió la RM cerebral, que se describió como normal. Además, se solicitó un electroencefalograma, que mostró una lentificación difusa. Llegó a nuestra consulta a los 2 años de edad. En ese momento, el cuadro clínico era compatible con una tetraparesia mixta (espástico-distónica), con hipotonía axial grave (ausencia de sostén cefálico) y retraso cognitivo (sonreía ante los estímulos, parecía que reconocía la voz de sus padres, no había desarrollado lenguaje). Tenía un retraso ponderoestatural moderado, atrofia muscular y microcefalia. Se solicitó una nueva RM craneal, que mostró cambios de señal hiperintensos en las secuencias ponderadas en T<sub>2</sub> en la sustancia blanca cerebelosa adyacente a las paredes del IV ventrículo, en la sustancia blanca periventricular y subcortical de las regiones frontoparietales, y en los centros semiovais. El informe concluyó que dichos cambios eran muy inespecíficos, incluyendo en el diagnóstico diferencial leucoencefalopatía, leucodistrofia o enfermedad metabólica (Fig. 1). Se realizó espectroscopia con técnica de vóxel único localizado en la sustancia blanca del centro semioval derecho, que mostró una elevación del pico de colina compatible con una posible degradación de membranas. Durante las siguientes revisiones se solicitaron nuevas pruebas complementarias: ceruloplasmina, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, ácidos grasos de cadena muy larga y actividad de biotinidasa en sangre; glucosaminoglicanos, oligosacáridos y ácido siálico en orina; se repitió el análisis de neurotransmisores, aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo; se realizó biopsia muscular para estudio anatomopatológico y para análisis de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, y se solicitó análisis de deleciones subteloméricas. No se encontraron alteraciones en ninguna de estas pruebas.

A los 3 años, el niño recibió una infusión de células de cordón umbilical en Estados Unidos, dentro de un ensayo experimental en niños con parálisis cerebral infantil y encefalopatía hipóxico-ischémica. No se observó ningún efecto positivo. A los 4 años consultaron en otro centro, donde probaron un tratamiento con hormona de crecimiento, con la que tampoco obtuvieron ningún resultado. A los 5 años comenzó con episodios paroxísticos de mirada fija, llanto inconsolable, rigidez en extensión y temblor de miembros de hasta dos minutos de duración, con sueño poscrítico, que aumentaron progresivamente en frecuencia e intensidad a lo largo de los meses. La videoelectroencefalografía-poligra-

fía de sueño confirmó que eran compatibles con crisis epilépticas seguidas de componente distónico final. Precisó biterapia con levetiracetam y ácido valproico, con buen control en la actualidad. En el momento de aparición de la epilepsia se repitió la RM craneal, que no mostró cambios en comparación con la realizada a los 2 años de edad. En resumen, a los 5 años, el paciente tenía una parálisis cerebral infantil tipo tetraparesia mixta (espástico-distónica), con hipotonía axial y retraso mental graves (ausencia de lenguaje, nula comprensión, parecía que reconocía la voz de sus padres, sonreía ante determinados estímulos), nistagmo, epilepsia y afectación difusa de la sustancia blanca aparentemente no progresiva. Había acudido a varios hospitales y se le habían realizado innumerables pruebas, todas ellas con resultado normal. Por todo ello, el diagnóstico más probable parecía una parálisis cerebral infantil de probable etiología prenatal. Sin embargo, el cuadro clínico recordaba demasiado a una enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, por lo que decidimos revisar minuciosamente todos los análisis realizados hasta la fecha.

Así, encontramos que a los 18 meses se le había realizado un perfil tiroideo que había pasado desapercibido y se había interpretado como normal (arrastrando el error en los posteriores informes), y que era compatible con una alteración del transportador de hormona tiroidea MCT8: elevación de T3 (7,8 ng/mL; normal: 2,3-4,2 ng/mL), ligera disminución de T4L (0,7 µg/dL; normal: 0,9-1,8 µg/dL) y elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (6,65 µUI/mL; normal: 0,35-5,5 µUI/mL). Se repitió entonces el perfil tiroideo y se obtuvo un resultado similar: T3 de 3,05 ng/mL (normal: 0,9-2 ng/mL), T4 de 4,02 µg/dL (normal: 5,1-11,5 µg/dL), T4L de 0,54 ng/dL (normal: 0,65-1,4 ng/dL) y TSH de 4,28 µUI/mL (normal: 0,45-7,0 µUI/mL). Se realizó la secuenciación del gen *SLC16A2* (MCT8) y se encontró una mutación en el exón 3 (el nucleótido 1201 presentaba adenina en lugar de guanina), que a nivel de proteína predice por un cambio del aminoácido 401 glicina por arginina (G401R), ya descrita previamente por Namba et al [4]. Esto confirmaba el diagnóstico de deficiencia del transportador MCT8 o síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Se estudió a los progenitores, y la madre era portadora de la misma mutación (Fig. 2). Además, se realizó un estudio celular para comprobar que la mutación cambiaba las propiedades de la proteína (Martín-Belinchón, manuscrito en preparación). También se confirmó que la cantidad de T3 intracelular estaba disminuida. Todo esto demuestra que la mutación hallada es patogénica.

**Figura 2.** Detalle de la secuencia del tercer exón de *SLC16A2* en el paciente y en la madre. Las secuencias se confirmaron mediante lectura de las dos cadenas de ADN. La secuencia normal se indica en la parte superior (1198-TTCGGAA-1204). El paciente presenta una mutación 1201G>A:G401R, que también está presente en la madre en heterocigosis. Además, se encontraron dos polimorfismos, en exón 1 (S107P (T/C); variación: rs6647476) y en intrón 5-6 (T/G; variación: rs5937843).



## Discusión

Las primeras descripciones de este síndrome datan de 1944, cuando Allan, Herndon y Dudley [7] publicaron la historia de una familia con varios casos de retraso mental ligado a X. Desde entonces, este cuadro se denomina síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Sesenta años más tarde, Friesema et al [8] y Dumitrescu et al [9] observaron que las mutaciones en el transportador de hormona tiroidea MCT8 dan lugar a alteraciones neurológicas y del metabolismo de las hormonas tiroideas. Posteriormente, Schwartz et al [3] describieron mutaciones de MCT8 en seis familias con síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Desde entonces se han identificado mutaciones en más de 50 familias con este síndrome [4,10] y se cree que se debe a un defecto en la captación celular de T3 debido a mutaciones en el gen que codifica por el transportador MCT8 [8,9].

La actividad de las hormonas tiroideas en el organismo depende de la cantidad intracelular de T3 y de su unión a receptores específicos intracelulares. La cantidad intracelular de T3 depende de la

cantidad de T3L y T4L (aproximadamente el 80% de la T3L procede de la conversión periférica desde T4, y sólo el 20% se secreta por la glándula tiroidea), la actividad de las deiodinasas que catalizan la producción (D1 y D2) y destrucción (D3) de T3, y la actividad de los transportadores celulares responsables de la captación o eliminación de T3 y T4 [4]. En la última década se han identificado diferentes transportadores de hormonas tiroideas: NTCP (polipéptido cotransportador de taurocolato sódico), OATP (familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos independientes de sodio), LAT1 y LAT2 (transportadores heterodiméricos de aminoácidos), FAT (translocasa de ácidos grasos) y los transportadores de monocarboxilatos MCT8 y MCT10. La mayoría de ellos transporta una gran variedad de ligandos. Sin embargo, OATP1C1 y MCT8 son específicos para las hormonas tiroideas: OATP1C1 se expresa casi exclusivamente en los capilares del cerebro y muestra mayor especificidad para T4, por lo que probablemente es importante para el transporte de T4 a través de la barrera hematoencefálica. MCT8 parece ser el transportador principal de T3 en las neuronas [2,4-6,11]. MCT8 se expresa en diferentes tejidos, como el hígado, el corazón, el intestino, la placenta, el riñón, la glándula tiroidea y el cerebro [12]. A través de estudios en el cerebro del ratón, se ha demostrado que existe una alta expresión de MCT8 en el córtex cerebral y cerebeloso, hipocampo, núcleo estriado e hipotálamo, lo que sugiere que MCT8 está involucrado en el transporte neuronal de hormonas tiroideas. Además, también se expresa en los plexos coroideos y en los capilares, lo que sugiere su implicación en el transporte de hormonas tiroideas a través de la barrera hematoencefálica [13,14].

Bioquímicamente, estos pacientes muestran una combinación característica de alteraciones en el perfil tiroideo sérico: T4 y FT4 normales o bajas con T3 y FT3 muy elevadas. La rT3 siempre está baja. La TSH suele estar en rango normal, pero el valor medio en estos pacientes es casi el doble del valor medio en la población sana [4-6,9,11,15]. El mecanismo patogénico exacto de este síndrome no está bien definido. La clínica neurológica parece derivar de la situación de hipotiroidismo cerebral (por la afectación del transporte de T3 a las neuronas), mientras que las altas concentraciones circulantes de T3 generan un estado de hipertiroidismo periférico con efectos nocivos a distintos niveles.

La mayoría de los niños con síndrome de Allan-Herndon-Dudley nace a término, con un peso, longitud y perímetro cefálico dentro de la normalidad. Ya en los primeros 6 meses de vida se objetiva una

hipotonía global grave (no consiguen sostén cefálico), a veces acompañada de nistagmo. Con el paso del tiempo, el cuadro clínico evoluciona hacia una tetraparesia espástica con hipotonía axial grave. Aunque inicialmente el crecimiento puede ser normal, con el paso de los meses la talla se va retrasando. Generalmente, existen dificultades en la alimentación y en la deglución, con retraso ponderal y atrofia muscular. También aparece microcefalia. Cognitivamente presentan un retraso mental grave, y la mayoría de ellos no llega a desarrollar lenguaje. Pueden aparecer crisis epilépticas y trastornos del movimiento (disonía, coreoatetosis y discinesias paroxísticas) [3,15-18]. Este cuadro clínico recuerda, en gran medida, a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Además, en los primeros años de vida, la RM cerebral muestra un patrón de afectación de sustancia blanca que se puede confundir con hipomielinización [4,19]. Por este motivo, inicialmente se incluyó dentro del grupo de las leucodistrofias hipomielinizantes, como una enfermedad Pelizaeus-Merzbacher *like* [16]. Sin embargo, hoy en día se sabe que la mielinización cerebral avanza lentamente con el paso de los años, a pesar de la ausencia de mejoría clínica. Por ello, se piensa que lo que ocurre en realidad es un retraso grave de la mielinización cerebral, más que un defecto en la formación de mielina [4,20-22].

Aunque éste es el cuadro típico, no todos los pacientes desarrollan una enfermedad tan grave. Se han publicado familias con un fenotipo moderado, consistente en retraso mental aislado ligado a X [23].

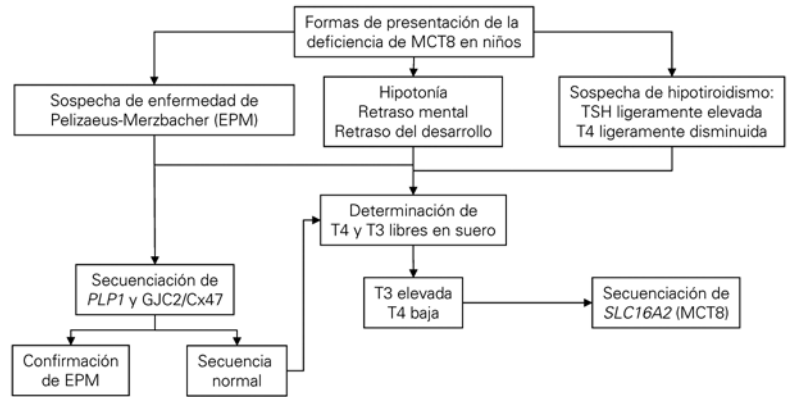
El gen que codifica MCT8, *SLC16A2*, se localiza en el cromosoma X (Xq13.2). Se han descrito delecciones grandes que implican la pérdida de uno o más exones, mutaciones de cambio del marco de lectura, mutaciones sin sentido que resultan en una proteína truncada, pequeñas delecciones (un triplete), inserciones y mutaciones de sentido erróneo (*missense*), que originan la sustitución de un aminoácido [4,11]. Las tres primeras afectan en gran medida la función de la proteína. Las consecuencias de las demás se han estudiado *in vivo*, transfecando células con el gen *mct8* nativo y el mutado. La mayoría de las mutaciones conllevan una ausencia casi completa de la función de transporte del MCT8. Sin embargo, se ha encontrado cierta actividad residual en algunas de ellas, asociadas a un fenotipo menos grave, lo que sugiere una correlación genotipo-fenotipo. Las mutaciones pueden disminuir la expresión proteica como consecuencia de un mal procesamiento o por una rápida degradación, impedir que el MCT8 llegue correctamente hasta la membrana celular o alterar la capacidad de

transporte del MCT8 [10]. Recientemente, a través de estudios en series de pacientes con mutaciones *missense*, se ha comprobado que la actividad de la proteína depende del tipo celular en el que se expresa [24], lo que es importante para entender la variabilidad fenotípica en estos pacientes.

Aunque es una enfermedad ligada a X y, por tanto, las mujeres son portadoras y transmiten la enfermedad a sus hijos varones, recientemente se ha identificado el primer caso de deficiencia de MCT8 en una mujer con un fenotipo grave, debido a una mutación *de novo* y una inactivación desfavorable del cromosoma X [25].

Se han probado distintos tratamientos dirigidos a mejorar la clínica neurológica y los efectos nocivos que genera la situación de hipermetabolismo periférico (atrofia muscular, retraso ponderal, taquicardia, afectación hepática y renal). Aunque los resultados hasta la fecha no han sido buenos, en los últimos años se han abierto varias líneas de investigación [26]. Se han empleado altas dosis de LT4 o LT3, con el objetivo de conseguir la entrada celular de T3 a través de otros transportadores. Sin embargo, esta estrategia no ha conseguido ningún efecto terapéutico positivo y sí efectos secundarios indeseables debidos a las altas dosis de hormonas (sudoración, taquicardia) [27]. El tratamiento con propiltiouracilo inhibe la deiodinasa 1 hepática y renal, que es la fuente de T3 elevada. Se ha probado este fármaco en varios pacientes, administrando al mismo tiempo T4, que se dosifica para mantener las cifras de T4 y T3 dentro de límites normales. Parece que en algunos casos consigue un aumento de peso y mejoría del estado general, pero este efecto positivo es transitorio y tampoco se observan cambios neurológicos [28]. Además, son necesarios controles frecuentes para evitar complicaciones, por lo que, de momento, no parece una buena alternativa terapéutica. En el modelo de ratón, se ha visto que el análogo de T3 DITPA (diyodotiropropionato) es relativamente independiente de MCT8 para entrar en las células y para llegar al cerebro. Recientemente se han publicado los resultados en cuatro niños con síndrome de Allan-Herndon-Dudley, con edades comprendidas entre 8,5 y 25 meses, tratados con DITPA en dosis de 1-2 mg/kg/día durante al menos dos años. Se observó una normalización casi completa del perfil tiroideo con disminución del hipermetabolismo periférico y de la pérdida de peso. Sin embargo, aún deben evaluarse los efectos de este tratamiento durante más tiempo y comenzado a edades más tempranas [29]. Este compuesto no está disponible en Europa. También se han realizado estudios *in vitro* con aminoglucósidos como inducto-

**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico. GJC2/Cx47: *gap junction protein gamma 2/conexina 47*; PLP1: proteína proteolipídica de mielina; SLC16A2 (MCT8): *solute carrier protein 16 A2 (monocarboxylate transporter 8)*.



res de salto de lectura y ensayos con células madre de cordón umbilical, pero los resultados hasta la fecha han sido pobres [4]. En conclusión, en el momento actual no existe ningún tratamiento para la afectación neurológica, por lo que sólo podemos ofrecer tratamiento sintomático: rehabilitación, antiepilépticos, antiespásticos, antidistónicos, suplementos nutricionales y, en algunos casos graves, gastrostomía o cirugía ortopédica [31].

Aunque no puede ofrecerse un tratamiento efectivo para la enfermedad, el diagnóstico precoz evita la realización de pruebas innecesarias (el paciente que presentamos acudió a cinco hospitales diferentes, donde se sometió a innumerables pruebas diagnósticas) y permite identificar mujeres portadoras y ofrecer consejo genético a las familias afectadas. Además, el diagnóstico es fácil, económico y accesible (perfil tiroideo característico), por lo que es fundamental conocer este síndrome y tener un alto índice de sospecha en determinadas situaciones. La figura 3 muestra una propuesta de algoritmo diagnóstico.

En primer lugar, debemos sospechar una deficiencia del transportador MCT8 en un varón con una leucodistrofia (principalmente de tipo hipomielinizante) y, sobre todo, si el cuadro clínico recuerda a la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher [16,30,31]. Las leucodistrofias son un grupo de trastornos genéticos que afectan predominantemente a la sustancia blanca del sistema nervioso central. Se clasifican en desmielinizantes o hipomielinizantes, según los hallazgos en la RM cerebral. Una de las claves clínicas para orientar el diagnóstico es la

edad de presentación. Mientras que las leucodistrofias hipomielinizantes suelen comenzar en los primeros meses de la vida (a veces ya en el período neonatal), la edad de presentación de las leucodistrofias desmielinizantes varía, pudiendo comenzar desde la infancia hasta la edad adulta. Además, la presentación clínica de los diferentes tipos de leucodistrofia suele ser similar en el mismo grupo de edad. Así, las formas de presentación neonatal o en la lactancia suelen manifestarse con hipotonía axial, que evoluciona hacia una tetraparesia espástica y, en ocasiones, con nistagmo o crisis. Cuando se sospecha una leucodistrofia, los hallazgos de la RM cerebral son fundamentales para establecer una buena orientación diagnóstica [32]. Lo primero que se debe definir es si las alteraciones de la sustancia blanca corresponden a una leucodistrofia desmielinizante o hipomielinizante. Las primeras se caracterizan por una marcada hiperintensidad de la sustancia blanca en las secuencias ponderadas en T<sub>2</sub> con hipointensidad, en comparación con la sustancia gris en las secuencias ponderadas en T<sub>1</sub>. En las leucodistrofias hipomielinizantes, las alteraciones de la sustancia blanca aparecen como moderadamente hiperintensas en secuencias ponderadas en T<sub>2</sub>, y con una señal variable (hiper, iso o hipointensa) en secuencias ponderadas en T<sub>1</sub> [32,33]. Cuando se realiza una primera RM cerebral a un niño y aparece un patrón de hipomielinización, es también muy importante diferenciarlo de un retraso de la mielinización, especialmente si el niño es menor de 2 años [32-34]. Una manera práctica de distinguir ambas situaciones es realizar una nueva RM a los seis meses. En las leucodistrofias hipomielinizantes, la mielinización no habrá progresado [32]. El diagnóstico diferencial entre ambas entidades es crucial, ya que la orientación diagnóstica es muy diferente. El retraso de la mielinización se considera un hallazgo inespecífico generalmente asociado con un retraso en el desarrollo psicomotor [34]. Se puede encontrar en algunos trastornos cromosómicos (trisomía 21), en errores congénitos del metabolismo (fenilcetonuria) y en la encefalopatía hipoxicoisquémica. Una excepción es el síndrome de Allan-Herndon-Dudley, que, aunque parece ser un retraso en la mielinización, se comporta clínicamente como una leucodistrofia hipomielinizante con hipotonía que progresa a tetraparesia espástica, trastorno del movimiento y retraso mental. En resumen, la RM es una herramienta diagnóstica fundamental en la orientación etiológica de los trastornos de la mielina cerebral, por lo que es imprescindible que avancemos en su conocimiento. Como ejemplo, el caso que presentamos se sometió a cuatro

RM cerebrales en los primeros años de vida, informadas repetidamente como alteraciones inespecíficas de la sustancia blanca cerebral. La realizada a los 18 meses incluso fue informada como normal (no disponemos de las imágenes).

Otra situación en la que debemos sospechar una deficiencia del transportador MCT8 es en presencia de un varón con retraso psicomotor o retraso mental grave de etiología desconocida, más aún si se asocia a retraso de la mielinización o hipotonía. Se estima que la prevalencia de retraso mental es del 3%, y la de retraso mental ligado a X (RMLX), del 0,1%. El gen que codifica el MCT8 está incluido en la lista de los 85 genes conocidos asociados a RMLX [23,35]. La accesibilidad de la prueba justifica incluir un perfil tiroideo (T3, T4 o TSH) dentro del primer escalón diagnóstico del retraso mental en varones.

Por último, es importante solicitar T3 cuando exista una sospecha de hipotiroidismo (TSH ligeramente elevada, T4 ligeramente disminuida), ya que no todos los pacientes cursan con un fenotipo grave.

En conclusión, el síndrome de Allan-Herndon-Dudley es un trastorno ligado a X que cursa con retraso mental grave, alteración motora (hipotonía congénita que evoluciona a espasticidad), trastornos del movimiento (disonía, coreoatetosis) y retraso en la mielinización. Es importante conocer este síndrome y sospecharlo, porque el diagnóstico es fácil, barato y accesible (perfil tiroideo) y, aunque actualmente no tiene tratamiento específico, el diagnóstico precoz evita pruebas innecesarias y permite ofrecer consejo genético a las familias afectadas. Es fundamental avanzar en el conocimiento de la RM cerebral en el campo de las enfermedades de la mielina. Por último, es habitual que lleguen a nuestra consulta pacientes solicitando una segunda opinión. A veces, como en este caso, han acudido a varios hospitales previamente y aportan gran cantidad de informes. Debemos ser muy cautos en la valoración de las pruebas solicitadas con anterioridad y, en la medida de lo posible, revisar dichas pruebas y no sólo los informes médicos, ya que, como en este caso, se pueden arrastrar errores durante años.

#### Bibliografía

1. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-48.
2. Brix K, Führer D, Biebermann H. Molecules important for thyroid hormone synthesis and action –known facts and future perspectives. *Thyroid Res* 2011; 4 (Suppl 1): S9.
3. Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the

- monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 41-53.
4. Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 107-13.
  5. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 277-305.
  6. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 1-14.
  7. Allan W, Herndon CN, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Mental Defic* 1944; 48: 325-34.
  8. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, Von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; 364: 1435-7.
  9. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TD, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 168-76.
  10. Jansen J, Friesema EC, Kester MH, Schwartz CE, Visser TJ. Genotype-phenotype relationship in patients with mutations in thyroid hormone transporter MCT8. *Endocrinology* 2008; 149: 2184-90.
  11. Van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 2010; 44: 1-11.
  12. Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 22-44.
  13. Roberts LM, Woodford K, Zhou M, Black DS, Haggerty JE, Tate EH, et al. Expression of the thyroid hormone transporters monocarboxylate transporter-8 (SLC16A2) and organic ion transporter-14 (SLCO1C1) at the blood-brain barrier. *Endocrinology* 2008; 149: 6251-61.
  14. Ceballos A, Belinchón MM, Sánchez-Mendoza E, Grijota-Martínez C, Dumitrescu AM, Refetoff S, et al. Importance of monocarboxylate transporter 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology* 2009; 150: 2491-6.
  15. Friesema EC, Jansen J, Heuer H, Trajkovic M, Bauer K, Visser TJ. Mechanisms of disease: psychomotor retardation and high T3 levels caused by mutations in monocarboxylate transporter 8. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 512-23.
  16. Vaur-Barriere C, Deville M, Sarret C, Giraud G, Des Portes V, Prats-Viñas JM, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease presentation of MCT8 mutated male subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 114-8.
  17. Brockmann K, Dumitrescu AM, Best TT, Hanefeld F, Refetoff S. X-linked paroxysmal dyskinesia and severe global retardation caused by defective MCT8 gene. *J Neurol* 2005; 252: 663-6.
  18. Boccone L, Mariotti S, Dessì V, Pruna D, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet* 2010; 53: 392-5.
  19. Sijens PE, Rödiger LA, Meiners LC, Lunsing RJ. 1H magnetic resonance spectroscopy in monocarboxylate transporter 8 gene deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1854-9.
  20. Holden KR, Zúñiga OF, May MM, Su H, Molinero MR, Rogers RC, et al. X-linked MCT8 gene mutations: characterization of the pediatric neurologic phenotype. *J Child Neurol* 2005; 20: 852-7.
  21. Tonduti D, Vanderver A, Berardinelli A, Schmidt JL, Collins CD, Novara F, et al. MCT8 Deficiency: extrapyramidal symptoms and delayed myelination as prominent features. *J Child Neurol* 2012; Jul 17. [Epub ahead of print].
  22. Bernal J. Thyroid hormone transport in developing brain. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 295-9.
  23. Visser WE, Vrijmoeth P, Visser FE, Arts WF, Van Toor H, Visser TJ. Identification, functional analysis, prevalence and treatment of monocarboxylate transporter 8 (MCT8) mutations in a cohort of adult patients with mental retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 310-5.
  24. Kinne A, Roth S, Biebermann H, Köhrle J, Grüters A, Schweizer U. Surface translocation and tri-iodothyronine uptake of mutant MCT8 proteins are cell type-dependent. *J Mol Endocrinol* 2009; 43: 263-71.
  25. Frints SGM, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, Esch HV, Des Portes V, et al. MCT8 mutation analysis and identification of the first female with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to loss of MCT8 expression. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 1029-37.
  26. Kersseboom S, Visser TJ. MCT8: from gene to disease and therapeutic approach. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72: 77-81.
  27. Zung A, Visser TJ, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Friesema EC. A child with a deletion in the monocarboxylate transporter 8 gene: 7-year follow-up and effects of thyroid hormone treatment. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 823-30.
  28. Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, D'Herbomez M, Gottrand F, Jansen J, et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2084-8.
  29. Verge CF, Konrad D, Cohen M, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Marcinkowski T, et al. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4515-23.
  30. Visser WE, Visser TJ. Finding the way into the brain without MCT8. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4362-5.
  31. Dempsey MA, Dumitrescu AM, Refetoff S. MCT8 (SLC16A2)-specific thyroid hormone cell transporter deficiency. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, eds. *GeneReviews*; 2010. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26373>. [04.11.2012].
  32. Schiffmann R, Van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009; 72: 750-9.
  33. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1099-109.
  34. Van der Knaap MS, Wolf NI. Hypomyelination versus delayed myelination. *Ann Neurol* 2012; 68: 115.
  35. Stevenson RE, Schwartz CE, Rogers RC. X-linked intellectual disability syndromes. Greenwood Genetic Center; 2012. URL: <http://www.ggc.org/research/molecular-studies/xlid.html>. [06.11.2012].

## MCT8-specific thyroid hormone cell transporter deficiency: a case report and review of the literature

**Introduction.** MCT8 is a specific transporter for the T4 and T3 thyroid hormones that allows their entry in the brain and other organs. Mutations in MCT8 (Allan-Herndon-Dudley syndrome) lead to a severe form of X-linked psychomotor retardation, which is characterised by elevated plasma T3 and low T4.

**Aim.** We describe the first case diagnosed in Spain with this syndrome and review the published literature about this topic. We both review the various clinical presentations, genetic advances, differential diagnosis and therapeutic perspectives of this syndrome and propose a diagnostic algorithm for it.

**Case report.** A 5 year-old boy, with a clinical picture compatible with Pelizaeus-Merzbacher disease. *PLP1* gene sequencing showed no abnormalities. All the genetic and metabolic studies conducted were normal. Finally, a complete study of thyroid profile revealed abnormalities that were consistent with MCT8 transporter deficiency. The sequencing of the *SLC16A2* gene (MCT8) showed a mutation in exon 3 and the study made at a cellular level, has confirmed that this mutation changes the properties of the protein.

**Conclusions.** In the last five years, there have been many publications about this syndrome, with the identification of more than 50 families worldwide. It is important to both know and suspect this syndrome, because the diagnosis is easy, cheap and accessible (thyroid profile) and, although it has no specific treatment, early diagnosis prevents unnecessary testing and allows to offer genetic counseling to the families affected by it.

**Key words.** Allan-Herndon-Dudley syndrome. Delayed myelination. Leukodystrophy. MCT8. Pelizaeus-Merzbacher disease. Thyroid hormone transporter. Thyroid hormones.