

Thyroideahormonresistens kan være en årsag til hypotoni i spædbarnsalderen

Julijana Pivkovska¹, Alfred Peter Born¹ & Claus Thøgger Nielsen²

KASUISTIK

1) Børne Unge Klinikken, Rigshospitalet
2) Afdelingen For Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V09120536

Allan Herndon Dudleys syndrom (AHDS) er et X-bundet syndrom forårsaget af mutationer i *SLC16A2*, som koder for monocarboxylattransporter 8 (MCT8). MCT8 udtrykkes i forskellige vævstyper, inkl. hjerne, lever, hjerte, placenta, lunger, nyrer og skeletmuskulatur. Der er en særlig høj ekspresion af MCT8 i hjernen, og MCT8 er af essentiel betydning for udviklingen af centralnervesystemet [1]. MCT8 faciliterer optagelse af trijodtyronin (T3) i neuronerne, og en defekt resulterer i reduceret intracellulær T3-koncen-

tration og derved irreversible neurologiske skader [2]. Mutationer i MCT8 forårsager en vævsspecifik »neuronal« hypotyroidisme i hjernen, og er derved en ny form for thyroideahormonresistens [3]. Hos drenge med AHDS ses der tidligt i livet psykomotorisk retardering, dårlig hovedkontrol, manglende vægtøgning og hypotoni. Senere får de ofte hypertoni, spasticitet, svær mental retardering med manglende verbal kommunikation, dysartri og atetoide bevægelser [4]. Paraklinisk finder man typisk forhøjede serum T3-værdier, lave-normale thyroxin (T4)-værdier og normale eller forhøjede værdier af thyroidea-stimulerende hormon (TSH) [3]. Piger, som er bærere af mutationen, kan have milde forstyrrelser i thyroideahormonværdierne uden at have neurologiske symptomer [4]. De typiske hypotyroide symptomer som neonatal ikterus, makroglossi, hæshed og myksødematøse hudforandringer er alle fraværende, men graden af kognitiv skade er lige så udtalt som ved ubehandlet kongenit hypotyroidisme [2].

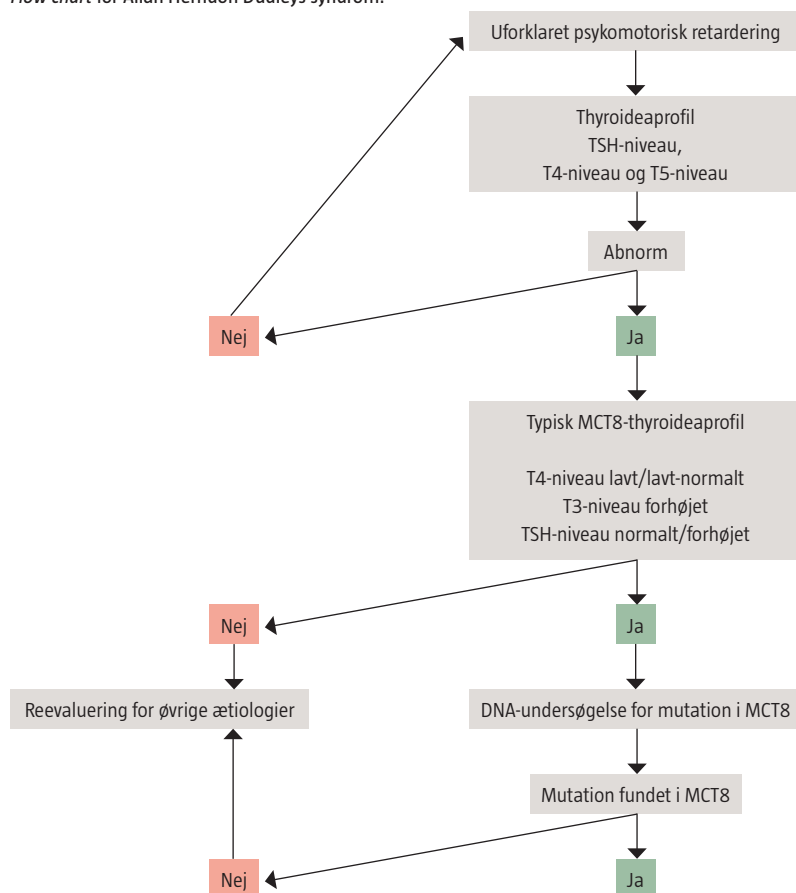
SYGEHISTORIE

En dreng, der var andet barn af ikkekonsangvine danske forældre, blev født efter en upåfaldende graviditet. Der var ingen arvelige sygdomme i familien. Fødsel blev sat i gang i gestationsuge 42 + 0, barnet blev født vaginalt, vejede 3.640 g og var 52 cm langt. Der var et ukompliceret neonatal forløb, og der blev fundet normale forhold ved neonatal TSH-screening. Der blev etableret amning med normalt spisemønster, og barnet havde god suttekræft. Da han var to måneder gammel fandt en sundhedsplejerske, at han havde forsinket psykomotorisk udvikling og manglende øjenkontakt. Ved øjenundersøgelse og hørescreening blev der fundet normale forhold. Da drengen var fire en halv måned gammel havde han endnu ikke normal hovedkontrol. Udredningen fortsatte i neuropædiatrisk regi, hvor man objektivt fandt udtalt hypotoni, nedsat muskelkraft, dårlig øjenkontakt og forsinket udvikling. Barnets hovedomfang, vægt og længde lå inden for normalområdet. Han blev udredt for årsager til central hypotoni.

Ved standardblodprøver fandt man forhøjet plasma trijodtyroninniveau: total T3 4,7 nmol/l (referenceværdi: 1,4-2,8 nmol/l), frit T3-niveau 14,6

FIGUR 1

Flow chart for Allan Herndon Dudleys syndrom.



MCT8 = monocarboxylattransporter 8; T3 = trijodtyronin; T4 = thyroxin; TSH = thyroidea-stimulerende hormon.

pmol/l (referenceværdi: 4,1-6,9 pmol/l), lavt plasmathyroxinniveau: total T4-niveau 47 nmol/l (referenceværdi: 75,4-155,5 nmol/l), frit T4-niveau 8,5 pmol/l (referenceværdi: 11,1-27,3 pmol/l) og marginalt forhøjet TSH-niveau 4,64 (referenceværdi: 0,27-4,20).

Undersøgelse af kreatininaseniveau, levertal, urat-, laktat- og glukoseniveau, urinmetabolisk screening, undersøgelse for meget langkædede fedtsyrer, carnitinprofil, lysosomale enzymer samt DNA-analyse for Prader-Willis syndrom og Angelmans syndrom viste alle normale forhold. DNA blev sendt til mutationsundersøgelse i England, hvor man fandt, at patienten var hemizygot for en deletion omfattende exon 1 af *SLC16A2*, hvilket er foreneligt med AHDS-syndrom. Patientens mor var ikke bærer af deletionen. Storesøsteren blev ikke undersøgt, da hun var asymptomatisk. Det blev konkluderet, at der enten var tale om spontan mutation eller gonademosaik hos moderen.

Ved kontrol, da drengen var tre et halvt år gammel, var der tiltagende stramhed i hasemuskulaturen, øget tonus med udvidede refleksogene zoner og øgede reflekser i underekstremiteterne. Drengen brugte NF-walker som ståstativ. Han havde god øjenkontakt, men intet sprog, han havde ikke fejlsynkning og var fortsat udtalt hypermobil distalt uden fejlstilling

DISKUSSION

Neonatalscreeningen med måling af TSH-niveau fanger som regel ikke tegn på AHDS hos drenge, da TSH-niveauet kan være normalt eller kun marginalt forhøjet, hvilket også var tilfældet i den beskrevne sygehistorie.

Det er derfor vigtigt at overveje AHDS hos drenge, som i løbet af de første levemåneder udviser neurologiske symptomer i form af udtalt hypotoni og psykomotorisk retardering. Alle drenge med psykomotorisk retardering bør få målt TSH-, T3- og T4-niveau; en thyroideaprofil, der er typisk for MCT8, bør føre til DNA-undersøgelse for AHDS (Figur 1). En maternel anamnese med abnorm thyroideafunktion bør også noteres. Der findes i skrivende stund ikke nogen kendt behandling for AHDS, og de neurologiske skader er irreversible, men tidlig diagnosticering er essentiel for den genetiske udredning i den pågældende familie og tilbud om prænatal diagnostik i fremtidige graviditeter. Vi har ikke kendskab til andre patienter med AHDS i Danmark. Incidensen kendes ikke, og sygdommen er formentlig underdiagnosticeret. Om end den er sjælden, er AHDS en af mange differentialdiagnoser ved central hypotoni hos et spædbarn [5].

SUMMARY

Julijana Pivkovska, Alfred Peter Born & Claus Thøger Nielsen:
Thyroid hormone resistance may course hypotonia in infancy
Ugeskr Læger 2014;176:V09120536

Allan Herndon Dudley's syndrome (AHDS) is X-linked mental retardation and hypotonia caused by mutations in a thyroid hormone transporter gene – MCT8. The typical thyroidea AHDS profile is elevated T3, low-normal T4 and normal or elevated thyroid stimulating hormone (TSH). Neonatal screening with TSH often does not identify AHDS in boys and therefore it is of paramount importance to screen boys who present with hypotonia and/or mental retardation with thyroidea profile. In the case report a four and a half month-old boy with developmental delay and hypotonia is described and diagnosed with AHDS. The finding of the typical thyroidea profile leads to the diagnosis which is confirmed by DNA analysis.

KORRESPONDANCE: Julijana Pivkovska, Børne Unge Klinikken, Rigshospitalet Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: julijana_pivkovska@yahoo.dk

ANTAGET: 30. november 2012

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. juni 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Friesema ECH, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Molecular Cellular Endocrin* 2010;322:107-13.
2. Schwart CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrin Metab* 2007;21:307-21.
3. Fuchs O, Pfarr N, Pohlenz J et al. Elevated serum triiodothyronine and intellectual and motor disability with paroxysmal dyskinesia caused by monocarboxylate transporter 8 gene mutation. *Develop Med Child Neurol* 2009;51:240-4.
4. Crushell E, Reardon W. Elevated TSH levels in a mentally retarded boy. *Eur J Pediatr* 2010;169:573-5.
5. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev* 2009;30:e66-e76.