



REPORTE DE CASO

Reporte de un caso severo del Síndrome de Allan-Herndon-DudleyKatlin Annyana De La Rosa Poueriet 

Instituto ChromoMED, Departamento de Genética Médica, Santo Domingo, Rep. Dominicana.

Recibido: 26 de octubre de 2023 / Aceptado: 26 de septiembre de 2023 / Publicado: 22 de octubre de 2023

© Autor(es) 2023. Artículo publicado con Acceso Abierto.

**Resumen**

El Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es un trastorno neuromuscular ligado al cromosoma X, caracterizado por retraso psicomotor, discapacidad intelectual, hipotonía muscular, dificultades para la alimentación y síntomas neurológicos en varones. El diagnóstico se realiza principalmente a través de pruebas genéticas moleculares donde se establece un probando con los hallazgos clínicos relevantes y una variante patogénica en hemicigosis en el gen *SLC16A2*. Describiremos el caso de un niño de 3 años de edad que fue referido inicialmente al servicio de genética médica para descartar trisomía 21, con retraso global del neurodesarrollo significativo, hipotonía severa, infecciones respiratorias recurrentes, pobre ganancia de peso, reducción de la masa muscular, convulsiones, disfagia, constipación crónica, entre otros. Implicando un manejo desafiante debido a la complejidad de los síntomas. En la madre se identificó la variante patogénica heterocigota en el gen *SLC16A2*, clínicamente no afectada.

INTRODUCCION

El Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es un trastorno neuromuscular ligado al cromosoma X, evidenciado en varones con signos neurológicos, distiroidismo y hallazgos craneofaciales, caracterizado por hipotonía, dificultades para la alimentación, retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual leve a profunda, signos extrapiramidales, movimientos atetoides, signos piramidales, convulsiones que en ocasiones suelen ser tardías y resistentes a los medicamentos y paraplejía espástica, entre otros [1]. Se evidencia también pobre ganancia

de peso, intolerancia al frío, irritabilidad, sudoración, taquicardia, hipoplasia muscular, entre otras. También se puede observar manifestaciones menos severas con dismorfias craneofaciales menores como la ptosis palpebral, baja implantación de los pabellones auriculares y boca entreabierta. Como hallazgos de laboratorio se puede encontrar niveles de TSH sérico normales o ligeramente elevados, concentraciones de T4 total y T4 libre bajas o normales bajas, la T3 libre alta y la T3 inversa baja [2]. La resonancia magnética cerebral muestra por lo general trastorno en la mielinización que en ocasiones suele mejorar al pasar de los años. La atrofia cerebral es un signo frecuente asociado también a la hipomielinización [3].

La enfermedad se diagnóstica en el caso índice mediante pruebas genéticas moleculares donde se identifica una variante patogénica en el gen *SLC16A2*, que codifica para el transportador de hormonas tiroideas (transportador Mct8), en el cerebro y otros tejidos [4]. Dado que estas hormonas juegan un papel crítico en el desarrollo neurológico, las alteraciones en su transporte pueden tener graves repercusiones en el desarrollo cognitivo y motor [5]. A pesar de su carácter monogénico, la enfermedad presenta una variabilidad fenotípica considerable, tanto interfamiliar como intrafamiliar. Este

Autor corresponsal

Katlin Annyana De La Rosa Poueriet

Email

niltak@hotmail.com

Palabras clave: Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, *SLC16A2*, hipotonía, retraso psicomotor, hemicigosis.**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20232260

artículo describe un caso severo de SAHD en un paciente masculino de 3 años de edad, que exhibe una presentación clínica compleja y confirmado mediante la secuenciación de exoma. También se confirmó el estado de portador de la variante patogénica en la madre, lo que tiene importantes implicaciones para el asesoramiento genético de la familia [1,3,6].

METODOLOGIA

Se utilizó cebadores de captura de ADN de doble cadena contra aproximadamente 36,5 Mb del exoma humano (tomando como diana >98% de las regiones codificantes RefSeq, en base a la versión del genoma GRCh37/hg19) para enriquecer las regiones de interés, a partir de fragmentos de ADN genómico mediante el kit Twist Human Core Exome Plus.

La librería generada es secuenciada en una plataforma Illumina hasta alcanzar una profundidad de lectura de, al menos, 20x para el 98% de las bases diana. Se aplicó un método bioinformático propio que incluye alineamiento de las lecturas con la versión de referencia GRCh37/hg19 del genoma humano, anotación de las variantes y filtrado.

La evaluación de las variantes se centra en aquellas localizadas en los exones y las regiones intrónicas flanqueantes +/-20 pb con clara relación gen-fenotipo (de acuerdo a OMIM). Se consideraron todos los patrones de herencia posibles. Además, la información clínica del paciente y antecedentes familiares se utilizaron para evaluar las variantes identificadas en función de su patogenicidad y causalidad.

Se reportaron todas las variantes asociadas al fenotipo del paciente. Se establecieron criterios de calidad y validación de procesos astringentes para la detección de variantes mediante NGS. Las variantes con baja calidad y/o zigosis incierta se confirmaron mediante métodos alternativos.

PRESENTACION DE CASO

Paciente masculino de 3 años de edad, hijo número 6 de madre de 29 años ($G_6P_0A_3C_3$) y padre de 34 años de edad, no consanguíneos. Durante su gestación, cursó con chequeos prenatales regulares, con la eventualidad de presentar durante el primer trimestre crisis de asma, anemia severa que requirió dos transfusiones, cuadro febril secundario a infección de vías urinarias e infección vaginal, ambas fueron tratadas. Se realizó

cesárea por cesárea anterior a las 39 semanas de edad gestacional. El producto presentó llanto normal al nacer con un peso de 2.6 kg y requirió hospitalización por sepsis neonatal temprana durante 3 días.

A los 2 meses de vida empezó a evidenciarse hipotonía importante, que progresó a dificultad en la alimentación y deficiencia en el aumento de peso. La clínica del paciente se ha mantenido sin ningún tipo de avance ni autonomía a pesar de las terapias e intervenciones médicas recibidas hasta la fecha.

Desarrollo Psicomotor Actualmente el paciente a sus 3 años de vida muestra un retraso psicomotor significativo: sin sostén cefálico, no se voltea, no se sienta, no gatea, no camina e incapacidad de expresión verbal (ver Figura 1 y 2).

Antecedentes Heredofamiliares

* Madre asmática.* Hermano mayor falleció sin diagnóstico al mes y 24 días de vida.

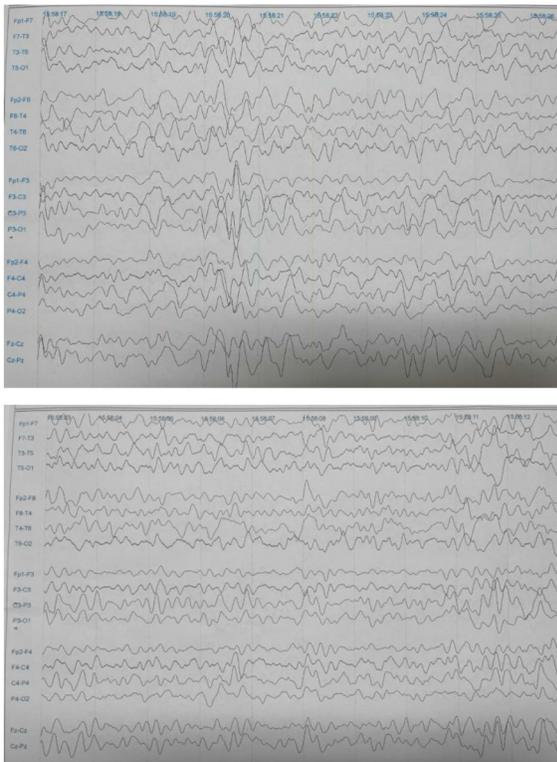
Figura 1. Facie del paciente e incapacidad de sentarse.



Paciente no logra sentarse de forma independiente, necesita soporte de su madre para mantener la sedestación y sobretodo que se le sostenga la cabeza.

Figura 2. Dismorfias faciales.

Frente amplia con glabella prominente, epicantus bilateral, telecantus, puente nasal aplanado, base de la nariz amplia, narinas antevertidas, filtrum con pilares acentuados, pabellones auriculares dismórficos en retroposición, de baja implantación, boca entreabierta, micrognatia, entre otros.

Figura 3. Electroencefalografía (EEG).

V-EEG en vigilia y sueño anormal por alteración del desarrollo de la maduración cerebral y actividad potencialmente epileptiforme fronto-central.

Antecedentes Personales Patológicos

Paciente en seguimiento por infecciones respiratorias recurrentes que han ameritado múltiples hospitalizaciones, actualmente bajo tratamiento con Fluticasona 125 mcg.

Tratado por gastroenterología por constipación crónica y disfaagia, medicado con Lactulosa.

Hematología brinda seguimiento por anemia microcítica hipocrómica.

En apoyo nutricional por desnutrición proteico-calórica moderada, tratado con Zinc elemental, Complejo multivitamínico (Dayamineral (R)) y al 16m se le coloca un botón gástrico al presentar eventos de ahogo cuando come e ingiere líquidos.

Medicado por neurología con ácido valpróico al presentar convulsiones y un electroencefalograma (EEG) anormal (ver Figura 3). Recibe fisioterapia dos veces por semana.

Pruebas de Gabinete

- * TAC Craneal: atrofia cortical bifrontal, inusual para la edad del paciente (ver Figura 4).
- * TAC de senos paranasales: engrosamiento del complejo osteomeatal bilateral.* USG Abdominal: sin hallazgos patológicos.
- * Timpanometría, EOA, y Potenciales evocados: dentro de parámetros de normalidad en ambos oídos.
- * Serie esófago-estomago-duodeno: sin evidencia de patología
- * Electrofisiología ocular: respuesta de la corteza visual ante el estímulo luminoso disminuido.
- * Evaluación oftalmológica: miopía e hiperfunción de oblicuos (TX. Corrección óptica).
- * VEEG: durante el sueño se observa frecuente actividad lenta focalizada en región parasagital bilateral con predominio en región fronto-central seguido de infrecuente atenuación del voltaje.
- * Cariotipo: 46, XY.
- * Ecocardiograma: estudio dentro de límites normales.
- * TSH: 1.49 uIU/ml (VR 0.34- 5.60)
- * T4: 0.40 ng/dl (VR 0.61- 1.12)* T3: 3.24 ng/ml (VR 0.87- 1.78).

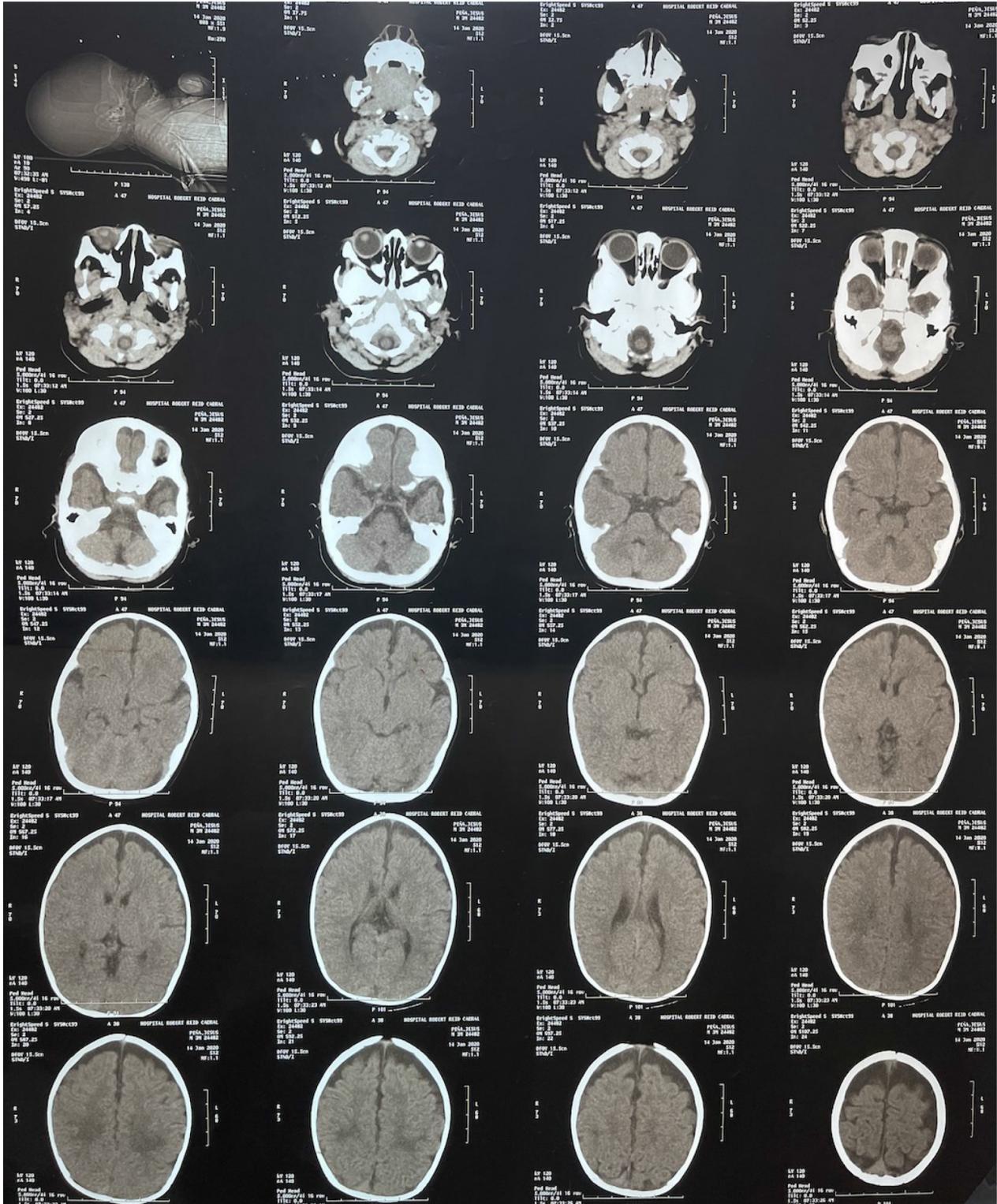
Medidas Antropométricas

Peso: 27 lb/ 12.5 kg (3 percentil)

Talla: 95 cm (3 percentil)

PC: 47 cm (5 percentil)

Figura 4. TAC de cráneo.



Atrofia cortical bifrontal, amplitud del espacio subaracnoideo a nivel bifrontal así como profundización de los surcos y cisuras de Silvio.

Hallazgos positivos al examen físicos

Paciente con hipotonía severa, eupneico, hidratado, un fenotipo consistente con: braquicefalia, frente amplia, glabella prominente, epicantus bilateral, telecantus, puente nasal aplanado, base de la nariz amplia, narinas antevertidas, filtrum con pilares acentuados, pabellones auriculares dismórficos en retroposición, de baja implantación, boca con tendencia a la protrusión de la lengua, entreabierta, micrognatia, movimientos mentonianos ocasionales, cuello alargado, sin sostén cefálico, tórax simétrico, corazón ruidos cardiacos ritmicos, no soplo audible, pulmones ventilados, no estertores, abdomen flácido, diástasis de los rectos abdominales, no visceromegalia, genitales fenotípicamente masculino, testículos descendidos, extremidades móviles, simétricas, con clinodactilia del 5to dedo de las manos, separación entre el primer y segundo metatarso bilateral (Signo de la sandalia), hiperlaxitud articular, tono muscular pasivo disminuido, posición de rana, hipotonía axial importante, reflejos osteotendinosos (bicipital, tricipital, rotuliano, aquileo) ++/++++, desviación de la columna dorsolumbar, bajo peso, baja talla, pobre tejido muscular.

Se le realizó la secuenciación de exoma completo el cual reportó positivo (+):

Se identificó una pérdida de un número de copias patogénica en el exón 1 del gen *SLC16A2*. El resultado es consistente con el diagnóstico genético de síndrome de Allan-Herndon-Dudley de herencia ligada al cromosoma X (Delección hemicigota: chrX:73641473-73641902). De acuerdo con HGMD Professional 20203, las variantes de pérdida de función en este gen son causantes de enfermedad para el síndrome de Allan-Herndon-Dudley (PMID: 25517855, 15488219). La librería generada es secuenciada en una plataforma Illumina hasta alcanzar una profundidad de lectura de, al menos, 20x para el 98% de las bases diana.

A continuación, se aplica un método bioinformático propio que incluye alineamiento de las lecturas con la versión de referencia GRCh37/hg19 del genoma humano, anotación de las variantes y filtrado. Para la evaluación médica se consideran todas las variantes con frecuencia alélica mínima (MAF) menor al 1% en gnomAD, así como las variantes patogénicas reportadas en (ClinVar ID: 1077180). No hemos encontrado evidencia en DECIPHER de que delecciones en este gen se encuentren pre-

sentes en la población sana. Por lo tanto, la variante de número de copias identificada se clasificó como patogénica (clase 1) siguiendo las recomendaciones de la ACMG. Se buscaron otras variantes candidatas asociadas a hipotonía severa, enfermedad neuromuscular, miopatías y patologías graves de inicio temprano compatibles con el fenotipo del paciente pero no fueron detectadas ningunas de clase 1 ó 2 en los genes.

Se le realizó la prueba parental de portador a la madre para determinar si la variante detectada en el gen *SLC16A2* es heredada o aparición de novo. No fue necesaria la secuenciación paterna dado de que el patrón de herencia de esta condición está ligado al cromosoma X.

En la madre un análisis de delecciones/duplicaciones en el gen *SLC16A2* confirmó el estado de portador de la variante patogénica identificada: la pérdida de una copia patogénica del exón 1 del gen *SLC16A2* en heterocigosis.

DISCUSION

La confirmación genética del diagnóstico ofrece una ruta clara para el manejo clínico de esta enfermedad y permite descartar otras posibles condiciones que igualmente causan hipotonía severa y discapacidad intelectual. Esto es especialmente cierto en casos severos como el aquí presentado ya que el diagnóstico temprano y preciso permite optimizar el manejo, la consejería genética y el tratamiento. Schwartz et al. (2005) ya habían subrayado la heterogeneidad clínica que puede existir entre diferentes pacientes con SAHD y la importancia del diagnóstico genético en estos casos.

El manejo clínico de pacientes con SAHD es un desafío significativo por las múltiples comorbilidades que puede acompañar esta patología. Las complicaciones secundarias, como las infecciones respiratorias recurrentes, anemia y desnutrición que presentó este paciente han sido descritos (Groeneweg et al., 2019), haciendo énfasis en la necesidad de un abordaje clínico multidisciplinario que incluya la participación de especialidades como la pediatría, la neurología, la gastroenterología, la neumología, la nutrición y fisioterapia, como ocurrió en nuestro caso (ver Figura 5).

La vigilancia debe ser estricta y periodicidad puede variar dependiendo de la severidad y complejidad del caso. Ante un pa-

Figura 5. Paciente en silla postural.

Paciente en silla postural que da soporte a la cabeza, el cuello, el tronco y las extremidades.

ciente estable, se recomiendan cada 6 meses hasta cumplir los 4 años de edad, seguido por un seguimiento anual, en donde se valora el progreso del desarrollo, las manifestaciones neurológicas, constitucional, musculoesquelético, gastrointestinal/alimentación, pulmonar, tiroides, apoyo familiar, entre otros.

Es importante considerar terapias emergentes. Se han explorado el uso del análogo de la triyodotironina en el tratamiento del SAHD, aunque los estudios todavía son preliminares y no se ha establecido un tratamiento definitivo [3]. Aunque la penetrancia y la severidad de este síndrome puede variar, en este caso se ha manifestado un cuadro severo donde se observó una discapacidad intelectual profunda, acompañado de incapacidad de marcha, afasia e hipotonía truncal. En otros casos, las consecuencias son más tempranas, que puede incluir la muerte prematura o complicaciones que acompañan este síndrome. Las complicaciones usualmente ocurren secundarias a

infecciones recurrentes y/o neumonía por aspiración. Dado el riesgo de broncoaspiración del paciente, se realizó la colocación de un botón gástrico para minimizar los riesgos.

El diagnóstico diferencial incluye en términos muy amplios muchos trastornos asociados a hipotonía, ataxia, paraparesia espástica, convulsiones, hipoplasia muscular, discapacidad intelectual grave con un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al cromosoma X como son las leucodistrofias hipomielinizantes o distonía precoz, siendo los principales diagnósticos diferenciales: la enfermedad tipo Pelizaeus- Merzbacher por mutaciones en los genes GJC2 y PLP1, síndrome de duplicación MECP2, además del hipotiroidismo congénito no bocio 6 por mutación en el gen TRAS. Las mutaciones en el gen transportador de monocarboxilato 8 (MCT8, SLC16A2), ubicado en el cromosoma X, provocan en los hombres un síndrome de retraso psicomotor severo y pruebas de función tiroidea inusuales. Un estudio reveló como principal hallazgo que el paso del análogo de hormona tiroidea (DITPA) atraviesa la placenta en ratones. Además, se descubrió que la exposición prenatal a DITPA tiene un efecto significativo en los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y en la expresión de genes que dependen de la hormona tiroidea en la corteza cerebral de los embriones. Este hallazgo podría tener implicaciones en el desarrollo de la enfermedad y en el riesgo de transmisión a futuras descendencias [4].

CONCLUSION

Ante la eventualidad de que el síndrome Allan-Herndon-Dudley se encuentra infradiagnosticado su prevalencia aún sigue desconocida. Nuestro estudio respalda la literatura existente y sugiere que se debe incluir en el diagnóstico diferencial en todo paciente masculino con hipotonía muscular sin causa determinada, así como también cuando encontramos en varones niveles alterados de la hormona tiroidea (ej. niveles anormalmente elevados de T3, niveles bajos a normales de T4, y niveles normales a ligeramente elevados de TSH).

Recordando que lo que confirmaría el diagnóstico sería la prueba molecular en la que se determinaría una variante que puede ser truncal, por delección, por variante sin sentido y con cambio de sentido en el gen *SLC16A2* (Xq13.2), que codifica para el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8), un transportador específico de la hormona tiroidea T3, el probable res-

ponsable de los problemas neurológicos debido a la incapacidad para transportar la hormona tiroidea T3 dentro de algunas células neuronales.

Se debe considerar terapias más efectivas, posiblemente en la línea de análogos de triyodotironina, para abordar los síntomas neuromusculares en casos severos.

La variabilidad en la presentación de los síntomas, incluso dentro de una misma familia (como lo indica la madre portadora asintomática), es un área que requiere más investigación. Este caso añade la importancia de la detección temprana y el manejo multidisciplinario para mejorar la calidad de vida de los pacientes y su familia.

REFERENCIAS

- [1] Friesema, E. C., Grueters, A., Biebermann, H., et al. (2004). Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*, 364(9443), 1435-1437.
- [2] Schwartz, C. E., May, M. M., Carpenter, N. J., et al. (2005). Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *American Journal of Human Genetics*, 77(1), 41-53.
- [3] Groeneweg, S., Peeters, R. P., Moran, C., et al. (2019). Effectiveness and Safety of the Tri-iodothyronine Analogue Triac in Children and Adults with MCT8 Deficiency: An International, Single-arm, Open-label, Phase 2 Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(9), 695-706.
- [4] Ferrara, A. M., Liao, X. H., Gil-Ibáñez, P., et al. (2017). Placenta passage and milk secretion of the thyroid hormone analog Triac in mice: Comparison to T3. *Endocrinology*, 158(8), 2547-2553.
- [5] Bernal, J. (2005). Thyroid hormones and brain development. *Vitamins and Hormones*, 71, 95-122.
- [6] Jansen, J., Friesema, E., Kester, M., et al. (2014). Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations identified in patients with X-linked psychomotor retardation and elevated serum triiodothyronine. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(5), 2424-2431.

Contribuciones de los autores

Dra. Bary G. Bigay Mercedes. MSC. Genetista Médico Clínico y Molecular, Director del Instituto ChromoMED.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en la publicación de este caso clínico.

Agradecimientos

Agradecemos al equipo médico multidisciplinario implicado en el diagnóstico y manejo de la paciente, así como a la familia por permitir la publicación de este caso.