



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Associação genótipo-fenótipo em pacientes com mutação no gene do transportador de monocarboxilatos tipo 8 – Revisão Sistemática

Mateus Fernandes da Silva Medeiros

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

M488	Medeiros, Mateus Fernandes da Silva Associação genótipo-fenótipo em pacientes com mutação no gene do transportador de monocarboxilatos tipo 8 – revisão sistemática / Mateus Fernandes da Silva Medeiros. Salvador: MFS, Medeiros, 2014. vii, 23 fls.: il. Monografia como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor Orientador: Helton Estrela Ramos. Palavras chaves: 1. MCT8. 2. Tireoide. 3. Alan-Herndon-Dudley. I. Ramos, Helton Estrela. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.
------	---



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Associação genótipo-fenótipo em pacientes com mutação no gene do transportador de monocarboxilatos tipo 8 – Revisão Sistemática

Mateus Fernandes da Silva Medeiros

Professor orientador: **Helton Estrela Ramos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: Associação genótipo-fenótipo em pacientes com mutação no transportador de monocarboxilatos tipo 8 – Revisão Sistemática, de **Mateus Fernandes da Silva Medeiros**.

Professor orientador: **Helton Estrela Ramos**

COMISSÃO REVISORA:

- **Helton Estrela Ramos** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Angelina Xavier Acosta**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Professora do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Camila Farias Amorim**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

Aos meus pais, **Edimilton** e **Paula**, e minha irmã **Jamile**.

EQUIPE

- Mateus Fernandes da Silva Medeiros, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: medeirosmateus@outlook.com.
- Helton Estrela Ramos, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;
- Taíse Lima De Oliveira, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA e FIOCRUZ
- Danielle Pessoa Pereira, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;
- Joaquim Custodio da Silva Junior, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;
- Giorgia Bruna Santana Strappa, graduanda do curso de enfermagem/UFBA;
- Mariana Souza De Jesus, graduanda do curso de fonoaudiologia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 - Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
 - Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor Helton Estrela Ramos, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico e pesquisador.
- À mestranda Danielle Pêsoa, por toda a orientação no cotidiano do grupo de pesquisa e pela apresentação da pesquisa com um rosto deleitoso e alegre.
- Por último, mas não menos importante, à LAEME, por, simplesmente, ter me acolhido e encaminhado na minha tenra carreira médica. Enfim, a LAEME mudou a minha vida.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E tabelas	2
I. SIGLAS & ABREVIATURAS	3
II. RESUMO	4
III. OBJETIVOS	5
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
V. REVISÃO DE LITERATURA	9
VI. METODOLOGIA	12
VII. RESULTADOS	14
VII.1 DADOS GERAIS	14
VII.2 DADOS CLÍNICOS-NEUROLÓGICOS	15
VII.3 ANÁLISE FUNCIONAL	16
VIII. DISCUSSÃO	18
IX. CONCLUSÕES	20
X. SUMMARY	21
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

Figuras

- **Figura 1:** Estrutura genômica do gene MCT8 humano com mutações identificadas em pacientes com SAHD. Extraído de Friesema ECE., Visser WE., Visser TJ. (2010).
- **Figura 2:** Fisiologia do transporte transmembrana dos HTs na barreira hematoencefálica, glia e neurônios (adaptado de Schwartz CE, Stevenson RE. 2004).
- **Figura 3:** Descrição da quantidade de estudos que foram eliminados, mediante critérios de inclusão e exclusão.

Tabelas

- **Tabela 1:** Escore para classificação de fenótipo baseado em linguagem e motricidade voluntária.
- **Tabela 2:** Achados neurológicos encontrados nos estudos.

Quadro

- **Quadro 1:** Comparação qualitativa entre os trabalhos adscritos.
- **Quadro 2:** Mutações publicadas e relação com quadro clínico e captação celular de HT através de estudo funcional.

I. SIGLAS E ABREVIATURAS

D₁, D₂, D₃: desidase tipo 1, desidase tipo 2, desidase tipo 3

HTs: hormônios tireoidianos

MCT8: sigla em inglês para *Monocarboxylate Transporter 8* (Transportador de Monocarboxilato 8)

DMP: sigla para doença de Pelizaeus-*Merzbacher*

RM: retardo mental

RNA_m: RNA mensageiro

RNM: ressonância nuclear magnética

rT₃: T₃ reverso

SAHD: Síndrome de Alan-Herndon-Dudley

T₃: 3, 3', 5 – triiodotironina, ou simplesmente triiodotironina

T₄: 3,3',5,5'-tetraiodotironina, ou simplesmente tiroxina

TRH: hormônio liberador de tireotropina

II. RESUMO

INTRODUÇÃO. As mutações no gene que codifica o transportador de monocarboxilatos 8 (*MCT8*) estão associadas a quadro clínico variável, grave e irreversível que envolve, sobretudo, retardo no desenvolvimento neuro-psico-motor tipicamente ligado ao cromossomo X. O quadro clínico dos pacientes portadores de mutação no gene *MCT8* é também bastante amplo e variável, porém alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, RM e níveis séricos aumentados de T3 são os achados mais constantes, contudo não parece existir uma clara correlação genótipo-fenótipica. Diante do amplo espectro de manifestações clínicas observadas nos muitos relatos de caso, ainda não houve determinação de critérios clínicos diagnósticos baseados nos sintomas e sinais clínicos mais prevalentes, que possam auxiliar na triagem de pacientes candidatos. Além disso, seria útil observar possíveis correlações entre as alterações genéticas encontradas e o fenótipo clínico, sobretudo se houver alguma ligação direta entre a perda funcional da proteína transportadora *MCT8* e o déficit neuropsicomotor apresentado pelo respectivo paciente. **OBJETIVO.** Principal: Investigar a existência de possível correlação genótipo-fenótipo, nos pacientes com mutação no gene do transportador de monocarboxilatos 8 (*MCT8*). **METODOLOGIA.** Esta revisão sistemática definiu como banco de dados, artigos publicados no “PUBMED”, “SCIELO”, “LILACS” e na “OMIM” (do inglês *Online Mendelian Inheritance in Man*). Utilizamos as palavras chaves “mct8” “genotype” “phenotype” “clinical” “features” “characteristics”. **RESULTADOS.** Depois da leitura de todos os artigos, 7 estudos preenchem os critérios de inclusão. A avaliação das mutações mostrou-se em um largo espectro entre os trabalhos selecionados, variando desde somente a uma única análise funcional, a estudos que utilizaram mais de um tipo de célula no ensaio de captura de HT; abordaram o metabolismo intracelular do hormônio tireoidiano; a quantificação de RNAm; a quantificação da proteína do *MCT8* por *Western Blot*; a localização da proteína alterada por imunohistoquímica e experimentos de dimerização. **DISCUSSÃO.** A variada metodologia dos trabalhos analisados dificultou a coleta e o processamento dos dados contidos nos estudos, o que associado ao fato da maioria dos pacientes serem de fenótipo mais grave impossibilita uma definição precisa do quadro clínico-neurológico. Todavia, quando feito o relato, as mutações mostraram que a maioria dos sinais e sintomas da síndrome, que mais chamam a atenção, são mesmo neurológicos, conforme estudos e revisões não sistemáticas publicaram previamente. **CONCLUSÃO.** Esta revisão demonstra que a quantidade de estudos referentes às mutações no gene do *MCT8* já não é mais discreta, mas que é necessária uma padronização dos estudos dessas mutações, afim de, posteriormente, juntar-se as informações a fim do estabelecimento, o mais fidedigno possível, do quadro completo desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: “MCT8” “Mutação” “Allan-Herndon-Dudley” “Genótipo”.

III. OBJETIVOS

PRINCIPAL

- Investigar a existência de possível correlação genótipo-fenótipo nos pacientes com mutação no gene do transportador de monocarboxilatos 8 (*MCT8*).

SECUNDÁRIOS

1. Listar as mutações publicadas e possíveis associações entres características clínicas do paciente e perda funcional da proteína transportadora.
2. Elaborar painel de características clínicas, com ênfase no quadro neurológico, dos pacientes com mutação no gene *MCT8* que possua potencial aplicabilidade na avaliação de pacientes com retardo mental de etiologia indeterminada.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O gene *MCT8* (*monocarboxylate transporter 8*) codifica uma proteína específica para o transporte de hormônios tireoidianos (HT) através da membrana plasmática celular e é essencial para a entrada de HT nos neurônios ¹. O papel crucial dos transportadores de HT em humanos foi estabelecido ao identificar-se que pacientes com mutações no gene *MCT8* apresentam achados neurológicos graves associados a testes de função tireoidiana anormais ^{2,3}. A redução da expressão da proteína *MCT8* na membrana celular pode ser causada por diversos possíveis mecanismos: diminuição dos níveis de RNAm, degradação acelerada, processamento inadequado e defeito de inserção na membrana celular ⁴⁻⁶.

As mutações no gene que codifica o transportador de monocarboxilatos 8 (*MCT8*) estão associadas a quadro clínico variável, grave e irreversível que envolve, sobretudo, retardo no desenvolvimento neuro-psico-motor tipicamente ligado ao cromossomo X⁷. No seu relato inicial, em 1944, os geneticistas William Allan e Nash Herndon e seu assistente social Florence Dudley, descreveram SAHD como síndrome caracterizada por retardo mental ligado ao sexo masculino, afetando 24 homens em única família, em seis gerações⁸. Os indivíduos apresentavam hipotonia generalizada ao nascimento e evoluíam com atraso progressivo e incapacitante do desenvolvimento motor; mas com alguns conseguindo deambular. A maioria dos pacientes descritos por Allan W, et al. tinha marcada atrofia muscular generalizada e hiporreflexia na fase adulta. Anos mais tarde, o mecanismo molecular das mutações no gene *MCT8* foi descrito, simultaneamente, por dois grupos de pesquisa independentes da Universidade de Chicago e Universidade de Amsterdam que identificaram os primeiros indivíduos com características clínicas previamente atribuídas aos pacientes portadores da Síndrome de Alan-Herndon-Dudley (SAHD) associado a alterações genéticas do gene *MCT8* ^{2,3}.

Visser WE, et al. (2012) realizaram estudo multicêntrico de rastreamento de mutações no gene *MCT8* em 946 indivíduos (todos diagnosticados com Retardo Mental (RM) ligado ao X [com QI < 50]) sem etiologia conhecida, reportando uma incidência de 4,0% de mutação no gene *MCT8* ⁹. Acredita-se que o RM ligado ao X corresponda a 10-12% de todos os pacientes do sexo masculino com RM de início precoce ¹⁰. A prevalência de RM de início precoce depende do conceito utilizado, todavia, atualmente, acredita-se que gire em torno de 2,3% ¹⁰. Entretanto, apesar de sua prevalência relativamente incomum, o RM é o diagnóstico CID-10 que mais consome recursos de saúde pública em alguns países desenvolvidos, alcançando valores que orbitam 2 milhões de dólares por paciente em países da Europa e nos Estados Unidos¹⁰.

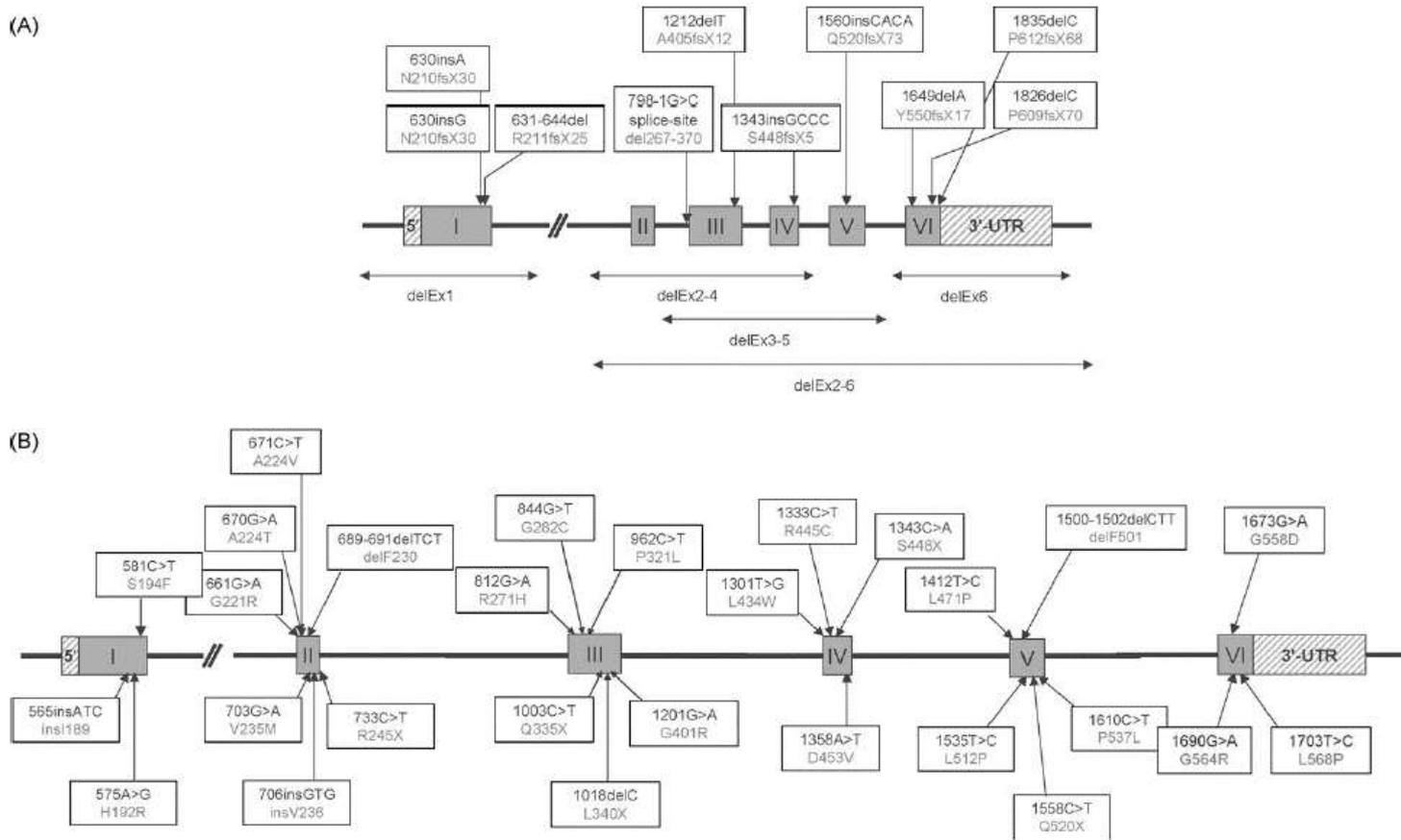
A maioria dos casos não será identificada na triagem neonatal convencional baseada nas dosagens de TSH e/ou T₄ séricos. No entanto, defeito no gene *MCT8* pode ser identificado durante o pré-natal ¹¹. Alguns pacientes apresentam quadro de tireotoxicose, com taquicardia e perda ponderal,

pois tecidos como fígado e músculo estão expostos a altos níveis séricos circulantes de T₃¹². No Brasil, ainda poucos estudos sobre mutações no gene *MCT8* e SAHD foram realizados. Passos-Bueno MR, et al. (1993) identificaram uma família com sete indivíduos do sexo masculino com RM variável ligado ao cromossomo X¹³. Apenas um outro estudo nacional relatou um caso de mutação no gene *MCT8*¹⁴. Apesar de ampla investigação dos mecanismos etiopatogênicos envolvidos, nenhum estudo nacional investigou prevalência de SAHD em coorte de pacientes com RM de etiologia indeterminada. Na Bahia, ainda não há relato de estudo prévio sobre SAHD ou mutações no gene *MCT8* em coorte de pacientes candidatos com RM de início precoce e quadro clínico neurológico compatível.

Até o momento mais de 200 indivíduos do sexo masculino, de aproximadamente 100 famílias, foram identificados⁵ com somente um relato de caso em paciente do sexo feminino, que apresentou inativação desfavorável não-randômica do cromossomo X¹⁵. O espectro de mutações no gene *MCT8* inclui grandes deleções, que causam perda de um ou mais éxons; pequenas deleções que causam troca da leitura de códons; deleção ou inserção tripla de nucleotídeos (1 aminoácido), mutações geradoras de códon de parada prematura (causando truncamento da proteína) e mutações que causam troca de aminoácidos⁵ (**Figura 1**). O quadro clínico dos pacientes portadores de mutação no gene *MCT8* é também bastante amplo e variável, porém alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, RM e níveis séricos aumentados de T₃ são os achados mais constantes, contudo não parece existir uma clara correlação genótipo-fenótipica^{16,17}.

Diante do amplo espectro de manifestações clínicas observadas nos muitos relatos de caso, ainda não houve determinação de critérios clínicos diagnósticos baseados nos sintomas e sinais clínicos mais prevalentes, que possam auxiliar na triagem de pacientes candidatos. Além disso, seria útil observar possíveis correlações entre as alterações genéticas encontradas e o fenótipo clínico, sobretudo se houver alguma ligação direta entre a perda funcional da proteína transportadora *MCT8* e o déficit neuropsicomotor apresentado pelo respectivo paciente.

Figura 1: Estrutura genômica do gene *MCT8* humano com mutações identificadas em pacientes com SAHD. Extraído de Friesema ECE., Visser WE., Visser TJ. (2010).



A: Grandes deleções e mutações *frameshifts* encontradas em estudos prévios

B: Mutações *nosense* e *missense*, deleções triplas, ou inserções encontradas em estudos prévios.

V. REVISÃO DE LITERATURA

Os HTs são de extrema importância para o desenvolvimento, crescimento e metabolismo de várias células, tecidos e sistemas do corpo e sua ausência é incompatível com a vida¹⁶. Um dos efeitos de maior repercussão na espécie humana é o do controle da morfogênese, maturação e desenvolvimento do sistema nervoso central; de crucial importância desde as fases mais precoces do desenvolvimento intra uterino, sobretudo durante o primeiro trimestre da gestação, quando o conceito ainda depende exclusivamente da tiroxina materna¹⁷. Sendo assim, pequenas variações na concentração do hormônio tireoidiano nos tecidos nervosos em formação podem gerar anomalias no sistema nervoso central que não poderão ser corrigidas posteriormente¹⁸.

Inicialmente, acreditava-se, em consenso quase dogmático, que por sua natureza lipofílica, os HTs atingiam seus respectivos receptores nucleares por difusão passiva através da membrana plasmática celular¹⁹. Apesar do T₃ ser a forma ativa dos HTs, T₄ é o principal hormônio secretado, todavia com potência biológica reduzida quando comparado ao T₃. As desidases de iodotironina (D1-3) são responsáveis pela conversão enzimática de HTs e sua disponibilidade intracelular. Além disso, os efeitos dos HTs são mediados através da ligação entre T₃ e seu receptor, localizado no núcleo celular. Portanto, a passagem transmembrana dos HTs é imperativa para que haja efeito biológico, pois tanto as desidases quanto os receptores dos HTs estão localizados intracelularmente^{20,21}. Recentemente, várias proteínas transportadoras de membrana específicas para T₃ e T₄ foram identificadas e o estudo *in vitro* e *in vivo* do seu papel fisiológico vem demonstrando que tais transportadores são fundamentais no mecanismo de ação dos HTs²².

Friesema et al, em 2003, foram inovadores em primeiramente demonstrar a existência de tais transportadores específicos para T₃ e T₄ na membrana celular²¹. Dentre os muitos tipos de transportadores identificados, o MCT8, membro da família de transportadores de monocarboxilatos, é um dos únicos que apresenta maior especificidade para o transporte dos HTs, sendo altamente expresso nos neurônios, que parecem depender exclusivamente desta proteína para o transporte transmembrana de T₃²¹. No entanto, esta proteína transportadora é expressa em diversos tecidos, incluindo cérebro, músculo esquelético, fígado e placenta, demonstrando sua potencial relevância fisiológica no aporte de HTs em vários órgãos²². O gene codificador do transportador MCT8 é localizado no cromossomo X (no locus Xq13.2), também chamado hSLC16A2. Consiste de 6 éxons, com um primeiro íntron muito longo (mais de 100 Kb). O MCT8 pode ser traduzido a partir de dois sítios iniciais, o que gera produtos peptídicos de tamanhos distintos: 613 e 539 aminoácidos⁴. A proteína MCT8 tem massa aproximada de 67 kDa, com 12 domínios transmembrana. O MCT8 facilita tanto o influxo quanto o efluxo de HTs em células do sistema nervoso central, portanto na ausência de um funcionamento

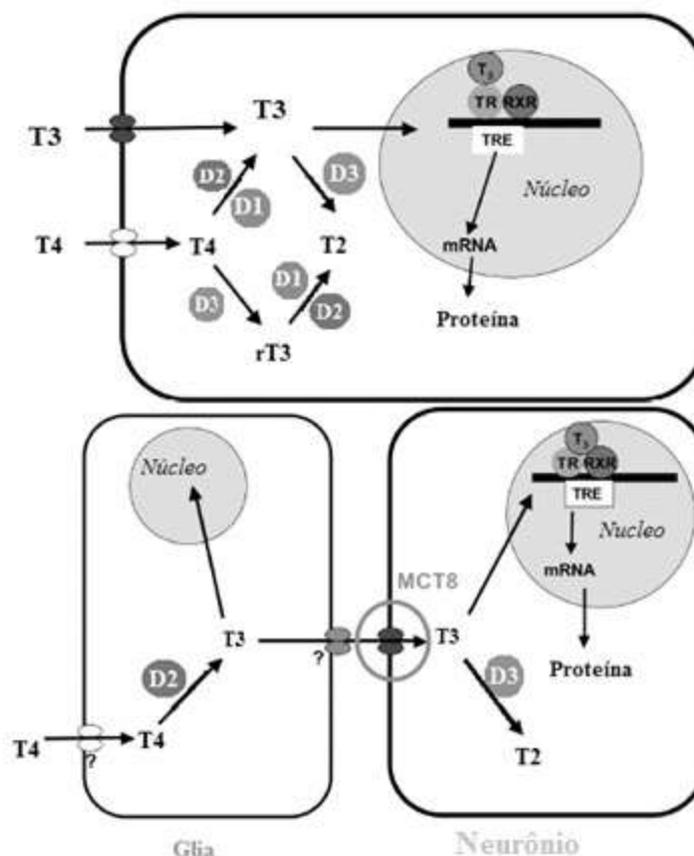
adequado, a desidase localizada nas células gliais (D2) fica impedida de cumprir sua função de fornecer T₃ para os neurônios que são desprovidos de D2²⁰.

Outros transportadores de menor afinidade e especificidade para os HTs também foram identificados. Estas últimas proteínas pertencem a diferentes famílias de carreadores, como a do simportador Na⁺/taurocolato (SLC10A1); membros da família de polipeptídeos transportadores independentes de Na⁺ e de ânions orgânicos (OATP1C1); transportadores de aminoácidos levógiros (LAT1-2) e outros integrantes da família de MCT (MCT10)^{2,3,23}.

A fisiopatogênese do quadro hormonal envolve alterações da distribuição tecidual das enzimas desidases (D1, D2 e D3) e expressão tecidual concomitante de outros transportadores dos HTs, promovendo uma ampla variabilidade na concentração intracelular de T₃ em diferentes tecidos MCT8-independentes (figura 1)²². Desse jeito, os pacientes apresentam quadro tireotóxico (ou de excesso de ação hormonal) em tecidos como músculo esquelético e fígado, associado à hipotireoidismo no sistema nervoso central MCT8-dependente¹². Isso acontece porque os neurônios hipotalâmicos secretores de TRH (hormônio liberador de tireotropina) não possuem T₃ intracitoplasmático para controle adequado do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide²⁰. Sendo assim, o quadro hormonal é caracterizado por níveis elevados de T₃, com valores normal-baixo de T₄ total (ou T₄ livre), associados a nível normal-alto de TSH são e baixo rT₃ (triodotironina reverso). No entanto, ao contrário do quadro hormonal, os sintomas e sinais neurológicos são muito variáveis e provavelmente modulados por outros fatores como diferenças na expressão de outros transportadores e perda funcional do transportador, o que nem sempre é devidamente investigado na maioria dos estudos publicados^{20,22}.

Atualmente, o manejo clínico ainda é muito limitado à poucas opções, sem eficaz correção do defeito no transporte celular dos HT. Com a administração de L-T₄, há apenas uma diminuição dos níveis de T₃ e TSH séricos, porém sem melhora do quadro neurológico¹. A administração de doses suprafisiológicas de HT pode levar a estado hipercatabólico e piora da toxicidade em alguns tecidos^{5,22}. A estratégia de *Block-and-replace*, usando propiltiouracil (200-400 mg/dia) combinado a altas dose de L-T₄ (100 µg/dia), pode resultar em normalização do T₄ e redução do T₃ com supressão dos níveis séricos de TSH, com melhora do quadro nutricional e ganho de peso, porém sem qualquer progresso no quadro neurológico²⁴. O uso de DITPA (*3,5-diiodothyropropionic acid*) tem sido proposto, uma vez que este análogo de HT não necessita de MCT8 para o seu transporte e consegue, efetivamente, ligar-se aos receptores nucleares de HT²⁵. Não há, portanto, um tratamento com efetividade comprovada para os casos de mutação do gene *MCT8*²². Outras possíveis intervenções são aconselhamento genético para a família do portador da doença e o tratamento sintomático do estado tireotóxico periférico nos rins, fígado e coração, tecidos que não são MCT8-dependentes²⁵.

Figura 2: Fisiologia do transporte transmembrana dos HTs na barreira hematoencefálica, glia e neurônios (adaptado de Schwartz CE, Stevenson RE. 2004).



Parte superior: Ambos T3 e T4 entram na célula e sofrem ação das desidases. A forma ativa, T3, no núcleo, liga-se a seu receptor que regula a síntese de RNAm de genes específicos. D1 é abundante e predominantemente expressa no fígado, rins e tireoide. D2 é principalmente expressa no cérebro, hipófise anterior, músculo esquelético e tireoide.

Parte inferior: O fornecimento de T3 neuronal depende da entrada de T4 na célula glial via mecanismo ainda pouco conhecido, onde será convertido em T3 pela D2. T3 sai da glia via mecanismo desconhecido e é transportado para o neurônio via transportador MCT8.

VI. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática definiu como banco de dados, artigos publicados no “PUBMED”, “LILACS” “SCIELO”, e na “OMIM” (do inglês *Online Mendelian Inheritance in Man*). Utilizamos as palavras chaves “mct8” “genotype” “phenotype” “clinical” “features” “characteristics”. No Pubmed, utilizou-se a seguinte equação: “((((mct8) not ((mct10) or (mct12) or (oatp1c1)) or (monocarboxylate transporter 8)) and ((deficiency) or (mutation)))) and ((clinical features) or (phenotype) or (genotype)) or (allan herndon dudley syndrome) or ((allan) and (herndon) and (dudley) and (syndrome)) not ((oatp1c1) or (zebrafish))” no dia 20 do mês de Julho de 2014. No LILACS não houve resultado que já não estivesse no PUBMED. No OMIM, utilizamos o termo “MCT8 mutation”. (Figura 3).

Critérios de inclusão dos estudos

- Estudo clínico que comprove mutação no gene *MCT8*;
- Estudo que apresente análise funcional da proteína MCT8 mutada.

Critérios de exclusão

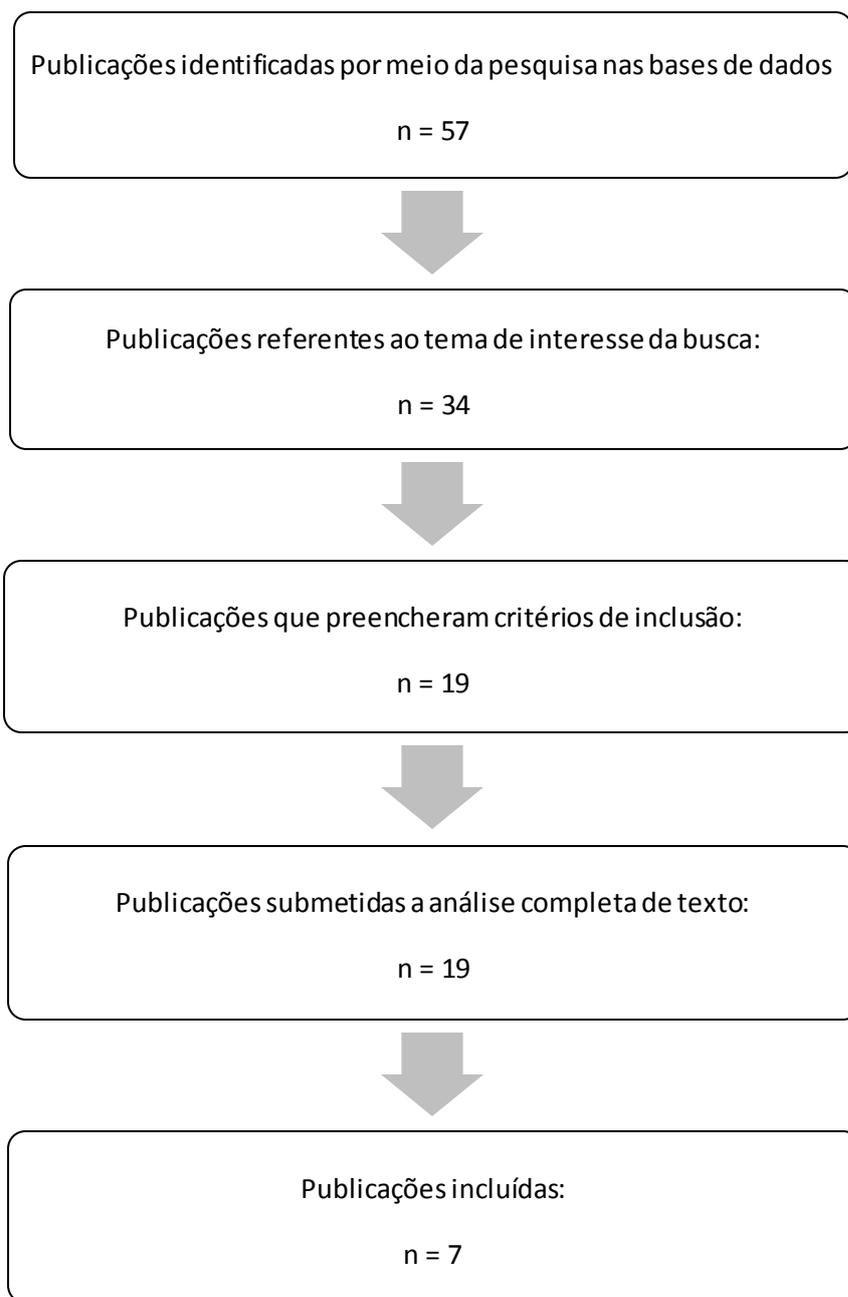
Estudo clínico que apresente mutação concomitante em outro gene que potencialmente possa interferir no quadro clínico;

- Ausência de estudo funcional *in vitro* da mutação no gene *MCT8*.

Estudos sem detalhamento do espectro clínico do paciente mas que apresentaram mutações já estudadas do ponto de vista funcional em outros trabalhos foram considerados para análise, mesmo sabendo de possível variabilidade interindividual da manifestação fenotípica de uma determinada mutação ^{26,27}.

Um banco de dados no programa SPSS®, versão 17.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, EUA) 2008, foi utilizado.

Os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Figura 3: Processo de seleção dos estudos mediante critérios de inclusão e exclusão.

VII. RESULTADOS

VII.1 DADOS GERAIS

Um total de 57 artigos foram encontrados por meio dos mecanismos de busca supracitados 34 estudos foram selecionados. Depois da leitura de todos os artigos, 7 estudos preenchem os critérios de inclusão ²⁶⁻³²(Fluxograma 1).

Quarenta e oito mutações foram estudadas pelos 7 artigos, afetando, pelo menos, 109 pessoas. A mutação 1703C>T, *missense*, foi encontrada em 28 indivíduos, numa única família. As mutações *missense* predominaram (n total = 22) com 54,5%, seguidas pelo tipo deleção com 27,3%, *frameshift* 9,1% e inserção e *nonsense* com 4,5% cada.

Todas as mutações pertenciam a pessoas do sexo masculino. Em $\approx 31\%$ das mutações, foram possíveis a avaliação de informações pertinentes ao quadro clínico dos pacientes, correspondendo a 21 pessoas. A média de idade ao diagnóstico corresponde a 12,17 anos, a mediana 7; a idade mínima correspondeu a 1 mês de vida. Os países em que ocorreram os casos analisados não foram divulgados, com exceção de França²⁶ (6 mutações), Turquia³⁰ (2 mutações) e Brasil³² (1 mutação).

A avaliação dessas mutações mostrou-se em um largo espectro entre os trabalhos selecionados, variando desde somente a uma única análise funcional (com somente um tipo de célula substrato), a estudos que utilizaram mais de um tipo de célula no ensaio de captura de HT; abordaram o metabolismo intracelular do hormônio tireoidiano; a quantificação de RNAm; a quantificação da proteína do MCT8 por *Western Blot*; a localização da proteína alterada por imunohistoquímica e experimentos de dimerização (Tabela 1).

Quadro 1: Comparação qualitativa entre os trabalhos adscritos.

Trabalhos	N	Análise Funcional	Metabolismo	RNAm*	WB	IHQ	Dimerização
^e Capry Y, et al. (2012)	6	JEG3 e FB autólogos	Não	Sim	Não	Não	Não
Biebermann H, et al. (2005)	1	CHOK1	Não	Não	Não	Sim	Sim
Maranduba CMC, et al. (2006)	4	JEG3	Não	Não	Não	Não	Não
Visser WE, et al. (2008)	4	JEG3 e FB autólogos	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Jansen J, et al. (2008)	7**	JEG3 e COS1	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Kerseboom S, et al. (2013)	7	3 métodos***	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Anik A, et al. (2014)	4	JEG3 e COS1	Não	Não	Não	Não	Não

*A análise de RNA compreendeu a quantificação direta do RNAm do MCT8, ou por *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

**Essas mutações foram diagnosticadas em 63 pessoas.

***JEG3, COS1 e células Flp-in 293

^eEstudo que trouxe mais análise funcional de mutações, 26 no total.

WB = *Western Blot* IHQ = Imunohistoquímica

VII.2 ASPECTOS CLÍNICOS-NEUROLÓGICOS

A descrição clínica-neurológica também foi feita de maneira bastante desuniformizada. Isto se deve, principalmente, pelo motivo do estudo da mutação: enquanto alguns estudos estava fazendo o primeiro registro^{30,31} de mutações, outros estavam completando análise de estudos prévios^{26–29,32}. De uma forma geral, o primeiro grupo empregou uma descrição mais minuciosa, de pacientes pediátricos, chegando até a abordar dados do período pré natal do paciente e de seus dados ao nascimento. Apesar da dificuldade na padronização clínica dos pacientes, a maioria dos estudos permitiam uma classificação para o fenótipo geral dos pacientes, baseado em uma escala criado por Cailloux F, et al. (2000)³³, e utilizado para a SAHD pela primeira vez por Capri Y., et al. (2013) (tabela 2).

Tabela 1: Escore para classificação de fenótipo baseado em linguagem e motricidade voluntária (Cailloux F, et al. [2000]).

Pontuação	Melhor aquisição motora	Melhor aquisição de linguagem
0	Sem aquisição motora	Sem linguagem
1	Controle da cabeça	Algumas palavras
2	Sentar sem ajuda	Sentenças
3	Andar com ajuda	Fala fluente
4	Andar independentemente	-

A partir de 1 ponto, o fenótipo era considerado moderado.

A grande maioria é de fenótipo grave (81,5%), o restante (18,5%) moderado/leve. Dentre esses pacientes, havia um que era até mesmo capaz de ler de forma arcaica²⁹.

Todos os pacientes tinham retardo mental grave, associado a atraso no desenvolvimento neurológico. Quando a história clínica era registrada, (15 mutações), todas as crianças se apresentavam com hipotonia generalizada ao nascimento, que com o decorrer do tempo mantinha-se somente axialmente, com tetraparesia^{26,29} (5 pacientes) ou paraparesia espástica^{26,32} (4 pacientes). Nenhum estudo tentou caracterizar quando ocorria essa progressão de sintomas.

Para o número total de pacientes que puderam ser analisados para este quesito (N = 15), os principais sintomas neurológicos incluem: distonia (40%), coreoatetose (33,3%), epilepsia (26,7%) (tabela 3).

Nenhum paciente exibiu sintomas de afecções tireoidianas. O perfil tireoidiano mostrou-se característico em todos os pacientes: com todos os estudos ilustrando pacientes com T3 elevado, rT3 abaixo do normal, T4 limítrofe baixo (ou baixou) e TSH limítrofe alto (ou alto).

Tabela 2: Achados neurológicos encontrados nos estudos

Distonia	Paraplegia Mista	Nistagmo	Epilepsia	Coreoatetose	Achados Craniofaciais	Atrofia Muscular
40%	34,1%	20%	26,70%	33,30%	40%	26,70%

VII.3 ANÁLISE FUNCIONAL

O Quadro 1 ilustra as mutações analisadas que apresentaram, no mínimo: informações para que o escore de gravidade, ou quadro clínico, ou captação de HT pudessem ser avaliados (s).

Conforme exibido na tabela 1, vários métodos para a análise do comportamento das mutações encontradas no gene *MCT8* foram utilizados. Todos os estudos realizaram experimento para quantificar a captação de HT: as mutações testadas mostraram diminuição da entrada de HT, quando comparada com as células *MCT8*-WT (do inglês *Wild Type*).

Somente dois trabalhos fizeram comparação entre gravidade do fenótipo com análise funcional das mutações encontradas em seus estudos; embora um outro estudo tenha sugerido tal possibilidade²⁹. Ambos chegaram à conclusão de que fenótipos mais graves, estavam associados com quantidade menor de T3 transportado pelo *MCT8*, apesar de metodologias diferentes: enquanto Janssen J, et al. (2007) utilizaram somente método dos fibroblastos, Capri Y, et al. buscaram a associação com estudos por células JEG3 e fibroblastos autólogos. Obviamente, estudos que analisaram somente uma mutação não puderam fazer comparação entre fenótipos³⁰⁻³².

Kersseboom S, et al. (2013) publicaram o estudo que mais trouxe hipóteses aos possíveis mecanismos subjacentes à uma mutação no transportador *MCT8*. O experimento de captação de HT utilizou 3 tipos diferentes de células, que mostraram diminuição da entrada de HT, mas em diferentes graus, quando comparado um método ao outro. O estudo analisou 7 mutações e trouxe hipóteses para o mal funcionamento de cada uma delas.

Quadro 2: Mutações registradas e relação com quadro clínico e captação de HT.

Mutação	Tipo de Mutação	Estudo de Captação	Escore de Gravidade	Quadro Clínico
c.575A>G	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	D, PE, Co
c.1333C>T	Missense		Moderado	Co, D, PE, FF
delex2-6	Deleção	Marcadamente Reduzido	Grave	Co, E, D, TE
c.661C>T	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	N, Co, E, D
c.1558C>T	Nonsense	Marcadamente Reduzido	Grave	N, Co, E, D
c.1826delC	Frameshift		Moderado	D, FF
A150V	Missense	*	Grave	N, Hg, CD
c.1834delC	Frameshift	*	Grave	HG, PE, Am
c.970-1932 + 1952del	Deleção	Marcadamente Reduzido	Grave	TE
c.798-1G>C	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	TE
c.1690G>A	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	Mc
c.1497_1499delCTT	Deleção		Moderado	-
c.650-15128del	Deleção	-	-	TE, Mc, Am
c.703A>G	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	-
c.1301G>T	Missense		Moderado	-
c.1343A>C	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	-
c.1703C>T	Missense	Marcadamente Reduzido	Moderado	-
c.581T>C	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	-
c.564insATC	Inserção	Marcadamente Reduzido	Grave	-
c.683delTCT	Deleção	Marcadamente Reduzido	Grave	-
G221R	-	*	Grave	-
InsV236	-	*	Grave	-
G282C	-	*	Grave	-
P321L	-	*	Grave	-
D453V	-	*	Grave	-
P537L	-	*	Grave	-
G558D	-	*	Grave	-
c.1484g>c	Missense	Marcadamente Reduzido	Grave	SP, Mc
delMCT8 ^c	Deleção	-	Grave	E, SP, FF, Am

*Estudo não indicou a quantidade de alteração na captação de HT. ^cEstudo não detalhou onde iniciou a deleção.

D = Distonia; PE = Paraplegia Espástica; Co = Coreoatetose; FF = Fraqueza Facial; E = Epilepsia; TE = Tetraparesia Espástica; N = Nistagmo; HG = Hipotonia generalizada; CD = Crises de Discinesia**; AM = Atrofia Muscular; Mc = Microcefalia; SP = Sinais Piramidais.

**Crises de Discinesia: crises de discinesias que ocorriam com estímulos normais, como troca de fralda, por exemplo.

VI. DISCUSSÃO

Esta revisão trouxe à tona 7 trabalhos que analisaram, de alguma forma, 48 mutações, mas nem todas puderam ser incluídas na análise genótipo-fenótipo. Isto ocorreu porque alguns estudos não fizeram qualquer menção de aspectos clínicos dessas mutações, como, por exemplo, no caso do estudo de Capri Y, et al. (2013), que fez uma análise inicial com fibroblastos autólogos, com caracterização clínica e uma segunda análise funcional, com células JEG3, com 22 mutações, sem descrever aspectos de gravidade do fenótipo, ou citar, sequer, alguns sintomas.

A variada metodologia dos trabalhos analisados dificultou a coleta e o processamento dos dados contidos nos estudos, o que associado ao fato da maioria dos pacientes serem de fenótipo mais grave impossibilita uma definição precisa do quadro clínico-neurológico. Todavia, quando feito o relato, as mutações mostraram que a maioria dos sinais e sintomas da síndrome, que mais chamam a atenção, são mesmo neurológicos, conforme estudos e revisões não sistemáticas publicaram previamente.

A tabela 3 traz os principais sintomas neurológicos que estão associados aos portadores da SAHD, configurando assim, mais uma ferramenta para o diagnóstico diferencial de RM ligado ao cromossoma X.

Faz-se necessário, então, pensar no dado informado de que a maioria dos pacientes são do fenótipo grave. Isso dificulta a consolidação de um quadro clínico para todos os pacientes da SAHD; todavia, levanta o questionamento se de fato a maioria dos pacientes são graves, ou se há viés do tipo publicação, talvez porque a chance da análise funcional demonstrar captação diminuída de HT seja aumentada. De fato, somente os estudos que fizeram análise funcional de mais de uma mutação incluiu mutações de fenótipo moderado.

Jansen J, et al. (2008) sugeriram que os principais possíveis mecanismos atribuídos à perda de função do transportador MCT8 podem ser: na síntese da proteína, em distúrbios no dobramento, em defeito no tráfego até a membrana plasmática, na degradação proteica rápida, ou na perda de afinidade entre transportador e o HT. No entanto, o estudo de Kersseboom S, et al. (2012) foi o que mais abrangeu experimentos que pudessem explicar, de forma mais detalhada, como a entrada dos HTs estava reduzida.

Quanto à análise funcional, pareceu haver conflito na literatura quanto ao melhor método. Enquanto alguns defendem que o método que use célula que não tenham expressão de transportadores de membrana (JEG3) seja utilizado, outros defendem que o MCT8 precisa de uma maquinaria celular mais madura e que portanto, para ser melhor compreendido no contexto do paciente, seria melhor a análise em células que contenham um subsídio de dobramento de proteínas, e de outros transportadores da família MCT (acredita-se na possibilidade de dimerização entre os MCT, bem como na hipótese de relação de diminuição da expressão de outros genes quando o MCT8 não funciona direito).

VII. CONCLUSÕES

Esta revisão demonstra que a quantidade de estudos referentes às mutações no gene do *MCT8* já não é mais discreta, mas que é necessária uma padronização dos estudos dessas mutações, afim de, posteriormente, juntar-se as informações a fim do estabelecimento, o mais fidedigno possível, do quadro completo desses pacientes.

Apesar da variabilidade dos métodos utilizados, os estudos aqui ilustrados, exibem os sintomas neurológicos mais comuns entre os portadores da SAHD.

Os mecanismos fisiopatológicos das mutações do *MCT8* começaram a ser desvendados, mas há ainda um longo percurso a ser trilhado. Análises com mais outras mutações precisam ser conduzidas.

X. SUMMARY

INTRODUCTION. Mutations in the gene that encodes the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) are associated with variable, severe and irreversible clinical condition that involves primarily delayed development neuro-psycho-motor typically linked to chromosome X. The clinical picture of patients with mutation in the MCT8 gene is also quite wide and variable, but changes in neurodevelopment, mental retardation and increased serum levels of T3 are the most constant findings, but it does not seem to be a clear genotype-phenotypic correlation. Given the wide spectrum of clinical manifestations observed in many case reports, there has been no determination of clinical diagnostic based on the most prevalent clinical symptoms and signs that may assist in screening applicants patients clinical diagnostic criteria. Furthermore, it would be useful to observe possible correlations between genetic alterations found and the clinical phenotype, especially if there is any direct link between the functional loss of MCT8 transporter protein and psychomotor deficits presented by their patients. **OBJECTIVE.** Main: To investigate possible genotype-phenotype correlation in patients with mutation in the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. **METHODOLOGY.** This systematic review set as database, articles published in "PUBMED", "SCIELO" and "OMIM. We used the key words "mct8 " genotype " phenotype " clinical " features " characteristics." **RESULTS.** After reading all the articles, seven studies met the inclusion criteria. The evaluation showed changes in a wide range between the selected papers, ranging from only a single functional analysis, the studies using more than one type of cell capture assay in thyroid hormone; addressed the intracellular metabolism of thyroid hormone; quantifying mRNA; quantifying the protein by MCT8 Western blot; the location of the altered protein by immunohistochemistry experiments and dimerization. **DISCUSSION.** The varied methods of analysis works hampered the collection and processing of data in the studies, along with the fact that most patients are more severe phenotype precludes a precise definition of the clinical and neurological status. However, when done the report, mutations showed that most of the signs and symptoms of the syndrome, the most eye-catching are the same neurological, according to studies and not previously published systematic reviews. **CONCLUSION.** This review demonstrates that the number of studies related to mutations in the MCT8 gene is no longer discrete, but a standardization of studies of these mutations, in order to subsequently join the information to the establishment, the more reliable is required possible, the complete picture of these patients.

KEYWORDS: "MCT8" "Changes" "Allan-Herndon-Dudley" "Genotype".

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Medeiros MFS, Ramos HE. Thyroid hormone cell- membrane transporters defect: a novel genetic syndrome of thyroid. *Brazilian J Med Hum Heal* 2014; **2**: 8–11.
- 2 Dumitrescu AM, Liao X-H, Best TB, 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**: 168–75.
- 3 Friesema ECH, 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.
- 4 Friesema ECH, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol* 2010; **322**: 107–13.
- 5 Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; **20**: 434–40.
- 6 Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab* 2008; **19**: 50–6.
- 7 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.
- 8 Allan W, Herndon C, Dudley F. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic* 1944; **48**: 325–34.
- 9 Visser WE, Vrijmoeth P, Visser FE, Arts WFM, 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.
- 10 Ropers HH. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010; **11**: 161–87.
- 11 Ramos HE, Morandini M, Carré A, Tron E, Floch C, Mandelbrot L *et al.* Pregnancy in women heterozygous for MCT8 mutations: risk of maternal hypothyroxinemia and fetal care. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 309–14.
- 12 Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1830**: 3987–4003.
- 13 Passos- Bueno M. Severe nonspecific X- linked mental retardation caused by a proximally Xp located gene: Intragenic heterogeneity or a new form of X- linked mental retardation? *Am J Med Genet A* 1993; **46**: 172–175.
- 14 Filho HM, Marui S. Novel mutation in MCT8 gene in a Brazilian boy with thyroid hormone resistance and severe neurologic abnormalities. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; **55**: 60–6.

- 15 Frints SGM, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, Van Esch H, 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.
- 16 Koeppen BR, Stanton BA. Editors. *Fisiologia Berne & Levy*. Tradução da 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. Cap 41, Glândula Tireoide; p731.
- 17 BAKKER E.; Congenital hypothyroidism beyond neonatal T4 screening: progress in diagnostics and treatment. Faculdade AMC-UvA. Amsterdam: 2000.
- 18 Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; **151 Suppl** : U25–37.
- 19 Robbins J, Rall JE. Proteins associated with the thyroid hormones. *Physiol Rev* 1960; 40:415–489.
- 20 Schwartz C, Stevenson R. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan–Herndon–Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; **21**: 307–321.
- 21 Friesema ECH, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003; **278**: 40128–35.
- 22 Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol* 2011; **25**: 1–14.
- 23 Friesema ECH, Jansen J, Milici C, Visser TJ. Thyroid hormone transporters. *Biochem Soc Trans* 2005; **33**: 228–32.
- 24 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.
- 25 Di Cosmo C, Liao X-H, Dumitrescu AM, Weiss RE, Refetoff S. A thyroid hormone analog with reduced dependence on the monocarboxylate transporter 8 for tissue transport. *Endocrinology* 2009; **150**: 4450–8.
- 26 Capri Y, Friesema ECH, Kersseboom S, Touraine R, Monnier A, Eymard-Pierre E *et al.* Relevance of different cellular models in determining the effects of mutations on SLC16A2/MCT8 thyroid hormone transporter function and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2013; **34**: 1018–25.
- 27 Kersseboom S, Kremers G-J, Friesema ECH, Visser WE, Klootwijk W, Peeters RP *et al.* Mutations in MCT8 in patients with Allan-Herndon-Dudley-syndrome affecting its cellular distribution. *Mol Endocrinol* 2013; **27**: 801–13.
- 28 Jansen J, Friesema ECH, Kester MHA, Schwartz CE, Visser TJ, Carolina S. Genotype-Phenotype Relationship in Patients with Mutations in Thyroid Hormone Transporter MCT8. 2008; **149**: 2184–2190.

- 29 Visser WE, Jansen J, Friesema ECH, Kester MH a, Mancilla E, Lundgren J *et al.* Novel pathogenic mechanism suggested by ex vivo analysis of MCT8 (SLC16A2) mutations. *Hum Mutat* 2009; **30**: 29–38.
- 30 Anik A, Kersseboom S, Demir K, Catlı G, Yiş U, Böber E *et al.* Psychomotor Retardation Caused by a Defective Thyroid Hormone Transporter: Report of Two Families with Different MCT8 Mutations. *Horm Res paediatrics* 2014; **82**: 261–71.
- 31 Biebermann H, Ambrugger P. Extended clinical phenotype, endocrine investigations and functional studies of a loss-of-function mutation A150V in the thyroid hormone specific transporter MCT8. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 359–366.
- 32 Maranduba CMC, Friesema ECH, Kok F, Kester MH a, Jansen J, Sertié a L *et al.* Decreased cellular uptake and metabolism in Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) due to a novel mutation in the MCT8 thyroid hormone transporter. *J Med Genet* 2006; **43**: 457–60.
- 33 Cailloux F, Gauthier-barichard F, Mimault C, Isabelle V, Courtois V, Dastugue B *et al.* Genotype – phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutations. 2000; : 837–845.