



## Tratamiento con TRIAC en pacientes pediátricos con deficiencia de MCT8

Natalia Gazek<sup>a</sup> , Ana L. Feller<sup>a</sup> , Elisa Vaiani<sup>a</sup> , Isabel Di Palma<sup>a</sup> , Andrea Savransky<sup>b</sup> , Pablo Ramírez<sup>c</sup> , Roxana Marino<sup>c</sup> , Natalia Pérez Garrido<sup>c</sup> , Juan M. Lazzati<sup>d</sup> , Viviana Herzovich<sup>a</sup> , Noelia Dujovne<sup>a</sup>

### RESUMEN

Los transportadores de monocarboxilatos (MCT) permiten el ingreso celular de hormonas tiroideas, especialmente en el sistema nervioso central (SNC), donde son indispensables para el neurodesarrollo. La deficiencia de MCT8 produce la combinación de hipotiroidismo en SNC e hipertiroidismo periférico, caracterizada por T3 elevada.

El único tratamiento actualmente disponible es el ácido 3,3',5-triyodotiroacético (TRIAC), un análogo de hormonas tiroideas que tiene como objetivo mejorar la tirotoxicosis periférica y prevenir la progresión del deterioro neurológico.

En el presente artículo, se evalúan las características clínicas, imagenológicas, bioquímicas y genéticas de 4 pacientes con deficiencia de MCT8 tratados con TRIAC hasta la fecha, las dosis utilizadas y la respuesta al tratamiento.

**Palabras clave:** hipotiroidismo; sistema nervioso central; tirotoxicosis; transportadores de ácidos monocarboxílicos; ácido 3,3',5-triyodotiroacético.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02968>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02968.eng>

**Cómo citar:** Gazek N, Feller AL, Vaiani E, Di Palma I, et al. Tratamiento con TRIAC en pacientes pediátricos con deficiencia de MCT8. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202202968.

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología; <sup>b</sup> Servicio de Neurología; <sup>c</sup> Servicio de Biología Molecular; <sup>d</sup> Servicio de Laboratorio de Endocrinología; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Noelia Dujovne:** [noedujovne@gmail.com](mailto:noedujovne@gmail.com)

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 15-12-2022

**Aceptado:** 16-1-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Los transportadores de monocarboxilatos (MCT) son proteínas transmembrana que permiten el flujo de hormonas tiroideas a través de membranas celulares, especialmente en el sistema nervioso central (SNC), donde son indispensables para el neurodesarrollo.

MCT8 es el más específico para tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3).<sup>1</sup> Está codificado por el gen *SLC16A2* en el brazo largo del cromosoma X(Xq13.2) y su deficiencia produce síndrome de Allan Herndon Dudley (AHDS), retardo mental con hipotonía ligado a X o resistencia a T3 (OMIM 300523). Produce enfermedad en el 100 % de los hombres (prevalencia de 1:70 000),<sup>2</sup> mientras que las mujeres pueden ser portadoras o presentar síntomas leves.

El cuadro clínico está caracterizado por la combinación de hipotiroidismo en SNC e hipertiroidismo periférico.

Fisiopatológicamente, la disminución de la entrada celular de T4 y T3 genera respuestas en diferentes tejidos.<sup>1-3</sup> A nivel del SNC, se producen síntomas de hipotiroidismo central, como hipotonía axial, espasticidad y retraso grave en la adquisición de pautas neuromadurativas. Durante la evolución, en la resonancia magnética (RM) se manifiesta alteración de la sustancia blanca cerebral (hipomielinización).<sup>2</sup>

A nivel del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, se altera la retroalimentación negativa, con hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y tirotrópina (TSH) normales o ligeramente elevadas. La T4 intratiroidea es baja porque es rápidamente convertida a T3 que se encuentra elevada, siendo este el principal marcador bioquímico.

A nivel periférico, la T3 puede ingresar a los tejidos por transportadores alternativos y generar hipertiroidismo periférico, manifestado por piel caliente, taquicardia, hipertensión arterial (HTA) y mala progresión pondoestatural.

Existe un aumento de la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y disminución de colesterol y creatinina; hipoplasia muscular y creatinina-cinasa (CPK) baja.

En el Hospital J. P. Garrahan, el primer paciente con deficiencia de MCT8 fue evaluado en 2003, y fue el tercer caso en la literatura internacional.<sup>4</sup> Desde entonces, fueron diagnosticados otros 6 pacientes en nuestro centro.

El único tratamiento disponible es el ácido 3,3',5-triyodotiroacético (TRIAC), un análogo de hormonas tiroideas que atraviesa membranas celulares sin requerir del transportador MCT8, mejora los signos clínicos y bioquímicos de tirotoxicosis periférica, y podría prevenir la progresión del compromiso neurológico.<sup>5</sup> Estudios previos utilizaron dosis media de 38 µg/kg/día (rango 15-105).<sup>6</sup>

Su uso en nuestro país fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en abril de 2015.

Como objetivo del presente estudio, se buscó evaluar las características clínicas, imagenológicas, bioquímicas y genéticas de pacientes con deficiencia de MCT8 tratados con TRIAC, la dosis utilizada y la respuesta al tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Reportamos una serie de casos de pacientes con deficiencia de MCT8, evaluados en el Hospital J. P. Garrahan, tratados con TRIAC entre enero de 2019 y diciembre de 2022.

### Características clínicas

Al inicio del tratamiento y en el último control se evaluaron edad, progreso pondoestatural, frecuencia cardíaca, tensión arterial, dificultad para alimentarse, examen neurológico centrado en el desarrollo neuromadurativo, tono y masa muscular.

### Determinaciones hormonales

Las determinaciones de TSH, T4 libre y T3 total fueron realizadas por el método CMIA en plataforma analítica Architect i4000 de Abbott. Se aplicaron intervalos de referencia según Chaler *et al.*<sup>7</sup>

T4 total y SHBG se analizaron por quimioluminiscencia en plataforma Immulite 2000 XPI y se aplicaron intervalos de referencia según Elmlinger *et al.*<sup>8,9</sup>

### Estudio molecular

El ADN genómico se aisló de leucocitos de sangre periférica de los pacientes y sus madres según los procedimientos estándar en el módulo de separación magnética Chemagic I. Para la detección de mutaciones puntuales, la región codificante (exones 1-6) y las regiones intrónicas flanqueantes del gen *SLC16A2* fueron amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y analizadas por secuenciación

automática Sanger. Las secuencias nucleotídicas obtenidas se compararon con la secuencia de referencia del gen *SLC16A2*: NG\_011641.2. Para predecir la patogenicidad de las variantes no descritas previamente, se utilizaron las normas del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).<sup>10</sup>

Todos los padres de los pacientes firmaron consentimiento informado para el uso del TRIAC.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero de 2019 y noviembre de 2022, 4 pacientes de 4 familias diferentes fueron diagnosticados con deficiencia de MCT8 y tratados con TRIAC en el Hospital J. P. Garrahan. Los datos se resumen en la *Tabla 1*.

Todos los pacientes fueron varones, con edad mediana al diagnóstico de 1,38 años (rango 0,58-7,16). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron hipotonía axial, espasticidad y retraso global del desarrollo secundarias al hipotiroidismo central. El 50 % presentó signos de hipertiroidismo periférico; la falta de progresión ponderal fue la manifestación clínica más frecuente. Ninguno presentó signos cardiovasculares.

Dos pacientes presentaron alteración de la mielinización en la RM.

El 100 % de los pacientes presentaron T3 elevada (3,19-4,7 ng/ml). Dos tuvieron TSH normal; 1, ligeramente elevada y 1, inhibida (bajo levotiroxina). Las determinaciones de T4 y T4 libre fueron en 3 pacientes bajas y en 1 normal (bajo levotiroxina). Todos presentaron SHBG elevada.

Los estudios moleculares revelaron variantes patogénicas en todos los pacientes analizados. Las madres presentaron estado de portador en 3/4 (75 %) y 2 revelaron mosaicismo.

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de TRIAC fue de 2,7 meses ( $\pm$  2,2 meses). Todos recibieron una toma diaria, con dosis media de 19  $\mu$ g/kg ( $\pm$  6,8 DE). Todos descendieron los valores de T3 e inclusive 3/4 alcanzaron valores normales, con un tiempo medio de 2,5 meses. Los valores de T4 y T4 libre se mantuvieron bajos en todos los casos y las TSH fueron normales bajo tratamiento.

El principal beneficio en nuestra población fue la mejoría de la espasticidad, tono y adquisición de nuevas pautas madurativas. Los 2 niños que presentaban desnutrición mejoraron el peso.

No se reportaron efectos adversos al triac durante el seguimiento.

## DISCUSIÓN

Al igual que lo descrito en la bibliografía internacional,<sup>2</sup> el 100 % de los pacientes presentaron signos de hipotiroidismo central. En nuestra serie, el 50 % presentó signos de hipertiroidismo periférico, manifestado por falta de progresión ponderal. No constatamos signos cardiovasculares, lo que se diferencia de lo reportado por Geest y col.<sup>6</sup>, en donde el 35 % de su población presentó taquicardia al diagnóstico.

En cuanto al laboratorio, estudios previos<sup>2</sup> reportan que el 95 % presenta T3 elevada; el 89 %, TSH normal, y el 90 %, T4 y T4 libre bajas. La mayoría de nuestros hallazgos coinciden con lo publicado en reportes internacionales. La excepción la constituye P3, que presentó T4 y T4 libre normales bajo levotiroxina, y el valor alto de T3 se evidenció durante dicho tratamiento.

En cuanto al estudio genético, a la fecha hay descritas más de 150 variantes, incluidas *missense*, *nonsense*, de empalme, deleciones, inserciones y grandes rearrreglos. Inclusive hay un reporte de una mujer afectada por inactivación de un X.<sup>11</sup> En nuestra población, se identificaron 2 variantes patogénicas nuevas en el gen *SLC16A2* y las otras estaban previamente descritas.<sup>12</sup> La presencia de mosaicismo somático (madres de P3 y P4) ya había sido previamente reportada.<sup>13</sup>

Respecto al tratamiento, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de TRIAC fue breve y las dosis utilizadas fueron cercanas al rango inferior publicado. Si bien las dosis fueron bajas, se logró en todos los casos descenso de T3 y beneficios clínicos destacables.

Este estudio tiene como limitaciones ser un estudio retrospectivo, con un grupo limitado de pacientes, que pertenecen a diferentes familias con acceso desigual a terapias de estimulación, que representan un eje fundamental en los progresos del neurodesarrollo.<sup>5</sup>

## COMENTARIOS

En pacientes con compromiso neurológico de causa indeterminada (retraso madurativo, hipotonía) y/o retraso de la mielinización en RM asociado a signos de tirotoxicosis, se debe sospechar deficiencia de MCT8. Ante la sospecha clínica, se debe solicitar perfil tiroideo completo, ya que valores elevados de T3 constituyen el marcador bioquímico característico.

Ante cuadro compatible, se debe derivar a centro de tercer nivel para estudio molecular confirmatorio, diagnóstico precoz, tratamiento

TABLA 1. Datos de la población tratada

|  |                               | P1  | P2  | P3   | P4  |
|--|-------------------------------|---|---|--|---|
| <b>Edad de primera consulta</b>                        |                               | 15 meses  | 7 meses   | 7 años 2 meses   | 18 meses  |
| <b>Motivo de consulta a Endocrinología</b>             |                               | Alteración del perfil tiroideo solicitado por retraso madurativo. | Alteración del perfil tiroideo solicitado por desnutrición.   | Diagnóstico de hipotiroidismo central en otro centro. T3 elevado bajo levotiroxina que normaliza al suspender. | Alteración del perfil tiroideo solicitado por retraso madurativo. |
| <b>Tiempo de seguimiento</b>                           |                               | 3 años y 6 meses  | 2 años y 6 meses  | 1 año y 1 mes  | 7 meses   |
| <b>Clínica</b>   | Hipotonía                     | X   | X   | X  | X   |
|  | Baja masa muscular            |   |   | X  |   |
|  | Espasticidad apendicular      | X   | X   | X  | X   |
|  | Retraso global del desarrollo | X   | X   | X  | X   |
|  | Dificultad para alimentarse   |   | X   | X  |   |
|  | Bajo peso                     |   | X   | X  |   |
|  | Otros                         |   | Irritabilidad   |  |   |
| <b>Resonancia magnética</b>                            |                               | Hipomielinización de sustancia blanca supratentorial.             | Hipomielinización sustancia blanca subcortical.   | Hipogenesia de cuerpo caloso   | Pendiente de realizar.  |
| <b>Laboratorio inicial</b>                             | TSH mUI/ml                    | 5,85 (VN 0,97-4,35)   | 2,58 (VN 0,84-4,31)   | 0,04 (VN 0,82-4,74)  | 4,04 (VN 0,97-4,35)   |
|  | T3 ng/ml                      | 3,3 (VN 0,29-2,26)  | 3,19 (VN 1,03-2,3)  | 4,7 (VN 0,99-2,14)   | 3,56 (VN 0,29-2,26)   |
|  | T4 ug/dl                      | 3,8 (VN 5,7-13)   | 5,7 (VN 5,3-14,3)   | 10,5 (VN 5,7-11,5)   | 5,72 (VN 5,7-13)  |
|  | T4L ng/dl                     | 0,68 (VN 0,89-1,93)   | 0,65 (VN 0,86-1,9)  | 1,23 (VN 0,91-1,91)  | 0,72 (VN 0,89-1,93)   |
|  | SHBG nmol/l                   | 344 (VN 19,8-114)   | 180 (VN 19,8-114)   | 360 (VN 42,9-120)  | 180 (VN 19,8-114)   |
|  |                               |   |   | *Bajo levotiroxina   |   |
| <b>Estudio molecular</b>                               | Caso índice                   | c.511>T<br>p.Arg171Ter<br><br><i>nonsense</i>                     | 1461delC -<br>c. p.Ile488SerfsTer5<br>en estado hemicigota<br><br><i>frameshift</i><br>heterocigota | 1461delC -<br>c.p.Ile488SerfsTer5<br>en estado hemicigota<br><br><i>frameshift</i><br>mosaico                  | c.64C>T -<br>p.Gln22Ter<br><br><i>nonsense</i><br>mosaico         |
|  | Madre                         | -   | -   | -  | -   |
| <b>Tratamiento</b>                                     | Fecha de inicio               | nov-2019  | jun-2020  | ene-2022   | jun-2022  |
|  | Tratamiento total             | 32 meses  | 22 meses  | 6 meses  | 5 meses   |
|  | Tiempo para normalizar T3     | -   | 3 meses   | -  | 2 meses   |
|  | Dosis actual                  | 22 µg/kg  | 18 µg/kg  | 10 µg/kg   | 26 µg/kg  |
| <b>Laboratorio en último control</b>                   | TSH mUI/ml                    | 4 (VN 0,97-4,35)  | 4 (VN 0,84-4,31)  | 1,4 (VN 0,82-4,7)  | 4,2 (VN 0,82-4,74)  |
|  | T3 ng/ml                      | 2,7 (VN 0,29-2,26)  | 2,12 (VN 1,03-2,3)  | 1,52 (VN 0,99-2,14)  | 2,08 (VN 0,29-2,26)   |
|  | T4 ug/dl                      | 2,4 (VN 5,7-13)   | 2,2 (VN 5,3-14,3)   | 2,56 (VN 5,7-11,5)   | 2,8 (VN 5,7-13)   |
|  | T4L ng/dl                     | 0,48 (VN 0,89-1,93)   | 0,56 (VN 0,86-1,9)  | 0,56 (VN 0,91-1,91)  | 0,58 (VN 0,89-1,9)  |
|  | SHBG nmol/l                   | 261 (VN 19,8-114)   | 180 (VN 19,8-114)   | 487 (VN 42,9-120)  | 163 (VN 19,8-114)   |
| <b>Parámetros de mejoría clínica al último control</b> | Espasticidad                  | X   | X   | X  | X   |
|  | Tono muscular                 | X   | X   |  |   |
|  | Nuevas pautas madurativas     | X   | X   |  | X   |
|  | Peso                          |   | X   | X  |   |

VN: valor normal. TSH: hormona estimulante de la tiroides; T3: triyodotironina; T4: tetrayodotironina o tiroxina; T4L: tiroxina libre; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

oportuno multidisciplinario y asesoramiento genético familiar.

Si bien la deficiencia de MCT8 es infrecuente, se debe alertar a pediatras, neurólogos y endocrinólogos para aumentar el grado de

sospecha y así lograr un tratamiento oportuno que permita evitar la morbimortalidad asociada a la tirotoxicosis en población vulnerable.

Futuros estudios son importantes para continuar con el avance de la terapéutica. ■

## REFERENCIAS

1. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters: functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(7):406-17.
2. van Geest FS, Gunhanlar N, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: From Pathophysiological Understanding to Therapy Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:723750.
3. Müller J, Heuer H. Understanding the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Mct8 Deficiency. *Eur Thyroid J*. 2012; 1(2):72-9.
4. Herzovich V, Vaiani E, Marino R, Dratler G, et al. Unexpected peripheral markers of thyroid function in a patient with a novel mutation of the MCT8 thyroid hormone transporter gene. *Horm Res*. 2007; 67(1):1-6.
5. van Geest FS, Groeneweg S, Visser WE. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: update on clinical characteristics and treatment. *Endocrine*. 2021; 71(3):689-95.
6. van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, et al. Long-term efficacy of T3 analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: a real-life retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(3):e1136-47.
7. Chaler E, Fiorenzano R, Chillelli C, Llinares V, et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(5):885-90.
8. Elmlinger M, Kühnel W, Lambrecht H, Ranke M. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39(10):973-9.
9. Elmlinger M, Kühnel W, Ranke M. Reference ranges for serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(11):1151-60.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5):405-24.
11. Frints SG, Lenzner S, Bauters M, Jensen LR, 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(9):1029-37.
12. Friesema E, Grueters A, Biebermann H, Krude H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet*. 2004; 364(9443):1435-7.
13. Allan W, Herndon CN, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic*. 1944; 48:325-34.