

LES SYNDROMES DE SENSIBILITÉ RÉDUITE AUX HORMONES THYROIDIENNES

par **Patrice RODIEN**^{a,b,c,d}, **Frédéric ILLOUZ**^{a,b}, **Claire BRIET**^{a,b,c,d}, **Valérie MOAL**^{a,f},
Régis COUTANT^{a,d,e}, **Natacha BOUHOURS-NOUET**^{a,e} et
Delphine PRUNIER-MIREBEAU^{a,c,d,f} (Angers)

■ Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes intègrent le classique syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes par mutation du récepteur β (RHT β), caractérisé par l'élévation des hormones thyroïdiennes T4 et/ou T3 associée une TSH inappropriée, c'est-à-dire non abaissée. Les problèmes posés par la RHT β sont dominés par les troubles de l'attention-hyperactivité chez l'enfant, l'hypoacousie, sources d'échec scolaire les troubles du rythme cardiaque et parfois le goitre. Ces syndromes comportent également la résistance par mutation du récepteur α aux hormones thyroïdiennes (RHT α), dont le phénotype hormonal peut mimer une insuffisance thyroïdienne. Les mutations du transporteur MCT8 sont responsables d'un phénotype très sévère de retard mental sévère chez le garçon alors que les mutations de la protéine SBP2 impliquée dans la synthèse des désiodases sont exceptionnelles.

■ Il est important de différencier ces tableaux clinico-biologiques et d'accéder à un diagnostic de biologie moléculaire. En effet, les interférences de dosages liées à des mutations des protéines porteuses des hormones thyroïdiennes (dont l'albumine) peuvent reproduire le même phénotype hormonal et devront être systématiquement écartées. Le diagnostic et la prise en charge relèvent de centres labélisés, centres de référence et de compétence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux, afin de limiter l'errance diagnostique.

Mots-clés : Résistance aux hormones thyroïdiennes, Thyroïde, Résistance, Récepteur, Transporteur, désiodase.

INTRODUCTION

Le concept de la résistance aux hormones thyroïdiennes a émergé pour la première fois en 1967 avec la description par S. Refetoff¹ d'une famille consanguine avec plusieurs enfants atteints de surdimutité, porteurs d'un goitre avec des anomalies osseuses à type d'épiphyses ponctuées, comme dans l'hypothyroïdie congénitale. Il s'y associait, en regard d'une concentration normale d'hormones thyroïdiennes (iode lié aux protéines dans la publication initiale), une TSH normale non modifiée par l'administration d'hormone thyroïdienne. Deux décennies plus tard, sera mise en évidence une large délétion homozygote du gène du récepteur β (TR β) aux hormones thyroïdiennes (*THRB*) dans ce cas princeps, ainsi qu'une première mutation ponctuelle hétérozygote de *THRB* chez d'autres patients^{2,3}. Depuis, la RHT β est intégrée dans le groupe plus large des syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes (SSRHT), avec toutes les pathologies dans lesquelles les hormones thyroïdiennes (HT) ne peuvent pas exercer leurs actions (défaut de transport tissulaire, défaut d'action par anomalie des récepteurs aux HT) ou les pathologies où les HT présentent un défaut de leur métabolisme (anomalies des désiodases).

DÉFINITION DES SYNDROMES DE SENSIBILITÉ RÉDUITE AUX HORMONES THYROÏDIENNES

Les SSRHT sont dorénavant définis par un phénotype hormonal biologique : concentration inappropriée de TSH (c'est-à-dire non abaissée) en regard de concentrations élevées des hormones libres (T4 et/ou T3 libres). Selon l'étiologie, les concentrations de la T4 libre et T3 libre peuvent être dissociées (*tableau 1*). Le diagnostic différentiel de ces syndromes est l'adénome thyroïdienne, dont l'incidence est beaucoup plus faible, autour de 0.15 par million d'habitants par an⁴. Les diagnostics différentiels plus fréquents sont les interférences de dosages des hormones thyroïdiennes⁵.

RÉSISTANCE PAR ANOMALIE DU RÉCEPTEUR β AUX HORMONES THYROÏDIENNES (RHT β)

Le SSRHT par anomalie du TR β correspond à la classique résistance aux hormones thyroïdiennes (RHT β). C'est une pathologie très rare dont l'incidence est estimée à 1/40 000 naissances⁶. Un variant ou anomalie pathogène du *THRB* est retrouvé dans la majorité des cas mais 15 % des cas restent non élucidés. Le profil hormonal est celui d'une concentration de T4 libre et de T3 libre élevées sans freinage de la TSH, c'est-à-dire une TSH dite 'normale' et donc inadaptée (*tableau 1*). Des valeurs élevées de TSH peuvent être observées notamment lors des premiers jours de vie, faisant suspecter une hypothyroïdie congénitale. Ce diagnostic est invalidé par les valeurs élevées des HT.

Les marqueurs périphériques d'imprégnation en hormones thyroïdiennes (cholestérol, CPK, SHBG, enzyme de conversion, ferritine, ostéocalcine, Pro BNP, ...) sont souvent dans les normes, contrairement à ce qui est attendu en cas d'hyperthyroïdie⁷⁻⁹.

Les mécanismes de la résistance.

L'effet dominant négatif

Dans la majorité des cas, la RHT β est une maladie familiale à transmission autosomique dominante, liée dans plus de 85 % des cas à une mutation hétérozygote du gène *THRB*. Quelques cas de mutations homozygotes ont été décrits avec des phénotypes plus sévères. Les mutations identifiées conduisent à une perte de fonction c'est-à-dire à une diminution ou une perte de la capacité de TR β à transactiver ou réprimer, en présence de T3, les gènes régulés par les hormones thyroïdiennes^{7,10,11}. Le fait que ces mutations hétérozygotes avec perte de fonction (un seul allèle défectueux) conduisent à un phénotype clinique et biologique est inattendu. Les TR α et TR β des HT fonctionnent sous forme de dimères ; homodimères et/ou hétérodimères (en association avec le récepteur RXR γ en particulier). Le récepteur muté dont la capacité à transmettre le signal hormonal est réduite, perturbe l'activité du récepteur normal. C'est l'effet dominant négatif. Ceci explique la transmission autosomique dominante. La nécessité d'une interaction perturbatrice entre récepteur normal et récepteur muté est illustrée par la famille princeps¹³. Dans ce cas une délétion hétérozygote (les deux parents) est sans impact puisque le récepteur normal n'interagit pas avec un récepteur muté, tandis que la délétion homozygote, qui implique la disparition de tout TR β conduit à la résistance. Il suffit d'une faible quantité de récepteur muté pour voir apparaître un effet dominant négatif, comme démontré par les rares cas de RHT β dues à une mutation présente à l'état de mosaïque (seule une fraction des cellules a un allèle muté)^{12,13}. La liaison au récepteur de l'hormone, la T3, est souvent altérée par ces mutations. C'est parfois seulement l'interaction avec les cofacteurs du TR β qui est perturbée et conduit à l'effet dominant négatif¹⁰. Dans environ 15 % des cas de RHT β , on ne trouve pas de mutation de *THRB*.

Tableau 1. - **Principales caractéristiques cliniques des patients porteurs de RHT β , de RHT α ou d'une mutation MCT8.**

RHT β , résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur α aux hormones thyroïdiennes ;
 RHT α , résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur α aux hormones thyroïdiennes ;
 MCT8, monocarboxylate transporter 8 ; syndrome AHD, syndrome d'Allan-Herndon-Dudley.

	RHT β	RHT α	MCT8 (syndrome AHD)
Thyroïde	Goitre parfois nodulaire		
Cardiovasculaire	Tachycardie, palpitations Fibrillation atriale	Bradycardie inconstante « Cœur hypothyroïdien »	Tachycardie Hypertension artérielle Anomalies atriales
Système neuro-psychologique	Trouble de l'attention-hyperactivité Difficulté d'apprentissage Retard intellectuel	Déficit intellectuel Retard à la parole	Retard mental sévère Hypotonie néonatale centrale sévère Spasticité et dystonie
Croissance et développement	Retard d'âge osseux Rare petite taille Déméralisation osseuse	Macrosomie Retard de croissance Retard du développement moteur et Troubles de la coordination Macrocéphalie constante, Macroglossie Retard de la dentition Petite taille, sur la moitié inférieure du corps	Retard staturopondéral Microcéphalie
Gastro-entérologie-nutrition	Diarrhée	Constipation parfois sévère	Maigreur sévère Troubles importants de l'alimentation
ORL	Otites Surdité		
Obstétrique-néonatalogie	Fausse couches spontanées	Terme de naissance normal	

Les anomalies moléculaires de THR β

Les mutations sont majoritairement hétérozygotes. Quelques cas de mutations homozygotes (familles consanguines) ont été rapportés avec des phénotypes très sévères^{10,14}. Les mutations sont localisées dans le domaine de liaison à l'hormone (ligand-binding domain, LBD) et la région charnière entre LBD et le domaine de liaison à l'ADN (DNA-binding domain, DBD). Une majorité de mutations sont des substitutions ponctuelles d'acides aminés, plus rarement des délétions, insertions ou duplications¹⁰.

Le tableau clinique : Une résistance variable selon l'organe

Pour une même mutation, le phénotype peut varier au sein d'une même famille. Le phénotype dépend de la distribution tissulaire en TR mutés. Schématiquement et en simplifiant, les tissus dont le sous type TR β prédomine vont être résistants et ne 'percevront' pas l'élévation des HT, alors que les tissus dont le sous type prédominant est TR α resteront plus sensibles et seront en état d'hyperthyroïdie.

Le *tableau 2* résume les principales caractéristiques issues de séries adultes et pédiatriques^{8,10,14-17}. Le goitre est la manifestation la plus fréquente et la récidive après une thyroï-

dectomie non complète est fréquente. Il est d'ailleurs non rare que le diagnostic de RHT β soit fait après une thyroïdectomie totale, en raison de difficultés à normaliser la TSH malgré des fortes posologies de levothyroxine, au prix d'une élévation de la T4 et T3 libres circulantes. Il existe souvent des signes évoquant une hyperthyroïdie primaire (sueurs, nervosité, accélération du transit ou asthénie).

Les manifestations cardiovasculaires sont fréquentes et peuvent parfois apparaître dès l'enfance. Elles représentent parfois la seule plainte du patient. Leur présence est probablement due à la prépondérance de TR α dans les tissus cardiaques avec un faible effet dominant négatif exercé par le récepteur TR β sur TR α comparativement à l'hypophyse ou au foie¹⁸. Elles correspondent à une tachycardie de repos ou d'effort ou à des palpitations^{8,17,19}. Un trouble du rythme tel une fibrillation auriculaire est retrouvé jusqu'à 21 % dans notre base de données françaises, avec une surestimation possible en raison d'un biais de diagnostic chez le propositus à l'occasion d'un évènement cardiaque. Une fréquence moindre de 6 % de fibrillation auriculaire a été publiée avec des modifications de la fonction myocardique diastolique et systolique et une diminution de la résistance vasculaire périphérique^{8,17,20}. Cependant, l'ensemble de ces anomalies semble moins fréquent que chez des patients présentant une hyperthyroïdie primaire¹⁷.

Les désordres neurologiques, au sens large, peuvent apparaître et doivent être à dépistés, notamment durant l'enfance. Il existe une fréquence accrue du syndrome trouble de l'attention-hyperactivité notamment chez l'enfant (40-70 %)^{8,16}. Une fréquence accrue de déficit intellectuel a également été rapportée chez un 1/3 des patients mais rarement un retard mental sévère^{8,9}. Des troubles de l'audition, symptomatiques ou non, sont retrouvés chez respectivement 21 % et 50 %¹⁴ des patients. Ces troubles sont en partie secondaire à une incidence accrue d'infections ORL durant l'enfance. Il a été retrouvé des anomalies de conduction, des déficits neurosensoriels et des anomalies cochléaires. On connaît l'importance des HT dans la maturation de l'oreille interne pendant l'embryogenèse¹⁴. L'ensemble de ces manifestations peut impacter les performances scolaires.

Le retentissement osseux de ces patients a été peu étudié bien que la présence des récepteurs TR α est bien reconnue (isoforme TR α 1 prédominante). Les HT régulent la croissance et la maturation osseuse chez l'enfant avec des actions variables selon les stades du développement²¹. Une croissance lente avec retard de maturation osseuse n'est pas rare chez l'enfant. On observe plus rarement une accélération avec avance de maturation osseuse. Comparés à un groupe contrôle, les adultes porteurs d'une RHT β ont une densité minérale osseuse abaissée, et une calcémie plus haute¹¹. Les enfants ont une phosphatémie plus basse et un FGF23 plus élevé que des enfants contrôles, sans modification des marqueurs du remodelage osseux. Il semble donc nécessaire d'analyser et de suivre ces paramètres osseux.

Concernant le déroulement des grossesses, il a été montré que les nouveau-nés de mères porteuses d'une mutation de TR β présentaient un plus petit poids de naissance pour l'âge gestationnel, mais uniquement si le nouveau-né n'était pas porteur de la mutation²². Une fréquence de 22% de fausse-couches chez les mères mutées a également été rapportée²².

Les diagnostics différentiels

Les artéfacts de dosage

Face à un profil de RHT β , il est toujours nécessaire d'éliminer un artefact de dosage qui est plus fréquent que la RHT β . Ces artéfacts peuvent être dus à des anticorps interférant

Tableau 2. - **Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes et l'adénome thyroïdienne.**

RHT β , résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur β aux hormones thyroïdiennes ; RHT α , résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur α aux hormones thyroïdiennes ; MCT8, monocarboxylate transporter 8 ; syndrome AHD, syndrome d'Allan-Herndon-Dudley ; mutation SBP2, seleno-cystein insertion sequence binding protein 2.

Evaluation	RHT β	Adénome thyroïdienne	RHT α	MCT8 (syndrome AHD)	Mutation SBP2
TSH	Normale ou rarement \nearrow	Normale ou rarement \nearrow	Normale ou \searrow	Normale ou \nearrow	Normale ou \nearrow
T4 libre	\nearrow	\nearrow	Normale ou \searrow	\searrow	\nearrow
T3 libre	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow	\searrow
rT3	\nearrow		\searrow	\searrow	\nearrow
Freinage de la TSH par la T3	Présent	Absent	Présent	Présent, atténué	Présent
Test à la TRH (TSH)	\nearrow de la TSH	TSH peu \nearrow			
Freinage par la somatostatine	Oui mais échappement	Oui sans échappement			
Sous unité α / TSH	Normal	\nearrow			
IRM hypophysaire	Pas d'image sellaïre	Image sellaïre	Pas d'image sellaïre	Pas d'image sellaïre	Pas d'image sellaïre

dans le dosage (anticorps anti-T4, anti-T3, ou anticorps hétérophiles interférant avec le dosage de TSH), de substance circulante interférant (médicaments), ou d'anomalies des protéines porteuses^{5,23}. La présence d'anticorps anti-T4 et anti-T3 perturbe la plupart des dosages. La présence d'anticorps anti-thyroïdiens fait souvent douter du diagnostic de RHT β , mais il semble que ces anticorps soient plus fréquents chez les patients atteints de RHT β que dans la population générale²⁴. On ne doit donc pas éliminer la RHT β d'emblée en présence d'anticorps anti-thyroïdiens.

Parmi ces artéfacts de dosage, il est important de souligner les artéfacts 'génétiques' liés à la présence de variations des protéines porteuses des HT (albumine, transthyréline, thyroxin-binding globulin)^{5,25}. La plus fréquente des anomalies est la présence d'un variant des codons 218 ou 222 de l'albumine responsable de la dysalbuminémie familiale hyperthyroïdienne, autosomique dominante. Le profil hormonal mime celui de RHT β (bien que les HT semblent moins élevées), et la transmission autosomique dominante est également trompeuse²⁶. Seule l'absence de symptômes permet parfois d'évoquer le diagnostic^{5,26}. En pratique, le seul fait de renouveler le dosage en utilisant une trousse différente, qui retrouve alors une normalisation des concentrations de T4l et/ou de T3l ou une atténuation des anomalies, suffit souvent à suspecter et confirmer l'artéfact. C'est le dialogue avec le biologiste qui connaît les limites des trouses utilisées qui permet souvent de lever l'ambiguïté. La dialyse à l'équilibre²³, méthode de référence n'est malheureusement plus disponible.

L'adénome thyroïdienne

L'incidence de l'adénome thyroïdienne est d'environ 0.15 par million d'habitants par an⁴. Le syndrome de RHT β étant beaucoup plus fréquent que l'adénome thyroïdienne, celui-ci ne devrait être évoqué qu'après avoir écarté l'artéfact de dosage et la RHT β ^{4,6}. La présence d'une image IRM en faveur d'un adénome hypophysaire ou la présence d'une dysfonction

sur les autres axes hormonaux hypophysaires confortent ce diagnostic. Il faut toutefois se méfier des incidentalomes hypophysaires, plus fréquents que les adénomes thyroïdiens.

Les tests hormonaux montrent, de façon schématique, pour l'adénome thyroïdien une sécrétion autonome de TSH ne répondant pas aux régulations habituelles, alors que le rétrocontrôle hypophysaire est conservé dans la RHT β , avec un seuil plus élevé (tableau 1). Ainsi un test à la TRH négatif élimine une RHT β , tandis qu'un test positif est peu en faveur d'un adénome¹⁰. Le test par analogues de la somatostatine à libération prolongée freine l'hypersecretion de T4 et T3 libres en cas d'adénome mais pas en cas de RHT β ²⁷. Enfin, l'administration de T3 entraîne une réduction de la TSH et de T4 en cas de RHT β mais pas en cas d'adénome. Ce test ne doit être réalisé qu'après avis spécialisé, sous β -bloqueurs, en raison du risque cardiaque¹⁰.

Le ratio molaire de la sous unité alpha des hormones glycoprotéiques sur la TSH, en base ou au cours d'un test TRH est peu discriminant, notamment pour les adénomes de petite taille^{7,9}.

Stratégie thérapeutique

La règle, chaque fois que possible, est de s'en tenir aux traitements symptomatiques pour respecter l'équilibre hormonal spontané²⁸. La tachycardie peut être contrôlée par les β -bloqueurs⁹. La prise en charge des troubles du rythme est plus difficile; l'amiodarone doit, bien entendu être évitée. Les traitements symptomatiques du syndrome d'hyperactivité-troubles de l'attention méritent d'être tentés dans les situations de retard aux acquisitions et d'échec scolaire, lorsque les soutiens éducatifs et psychothérapeutiques sont insuffisants. Les traitements par la T3 et TRIAC ont été proposés^{29,30}. Le traitement par méthylphénidate n'a pas été évalué de façon systématique chez ces patients. Un élément primordial reste donc le dépistage de ce trouble de l'attention comme la détection et l'appareillage des hypoacusies et le traitement des otites.

Les traitements anti-thyroïdiens, la chirurgie ou l'irathérapie, qui visent à diminuer la concentration en hormones thyroïdiennes, doivent être évités car ils conduisent à l'élévation de la TSH et à la majoration ou la récurrence du goitre. Ils conduisent également à un état d'hypothyroïdie tissulaire, et le traitement substitutif est particulièrement difficile à équilibrer.

Le freinage de la TSH par les analogues de la somatostatine ou par les dopaminergiques est suivi, on l'a vu, d'un échappement avec réascension des concentrations de T4 et T3 libres²⁷. Des effets bénéfiques du traitement par analogues de la T4 (D-T4) ou de la T3 (TRIAC ou Tiratricol) ont été rapportés^{31,34}. Ces analogues sont capables de se lier aux récepteurs de la T3, avec une activité biologique moindre que la T3 et, *in vitro*, une affinité plus grande pour TR β que TR α . Cependant, aux doses nécessaires pour freiner la TSH, les effets thyromimétiques sont souvent observés et la tolérance en est donc variable. Les agonistes sélectifs du TR β pourraient, en théorie, représenter une nouvelle approche dans certains cas^{35,36}. La régulation négative de la TSH étant dépendante essentiellement de TR β , on observerait alors une diminution de la concentration en T4 et T3, et une compensation de l'« hypothyroïdie » tissulaire par l'effet thyromimétique β -sélectif des analogues. Les effets α , en particulier cardiaques seraient limités puisque la concentration en T4 et en T3 serait normalisée. Il n'est pas certain, cependant que les agonistes β pourront lier le TR β mutant ou lever l'effet dominant négatif exercé par le mutant en se liant au TR β sauvage. Une autre approche pourrait être de cibler TR α par des antagonistes qui limiteraient les effets délétères sur le cœur et l'os, sans affecter l'équilibre hormonal.

C'est donc la symptomatologie, cas par cas, qui doit faire discuter d'une éventuelle thérapeutique lorsque le bénéfice attendu du traitement dépasse celui de la seule abstention. En particulier, la grossesse est une période délicate. Il est difficile de résister à la tentation de freiner la sécrétion massive des hormones thyroïdiennes. Même si des recommandations ont été proposées, les données sur la grossesse sont peu nombreuses et la thérapeutique non dénuée de risque, pour pouvoir se passer de discussions multidisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence^{28,37,38}. Il reste donc nécessaire d'observer et de colliger ces cas pour pouvoir proposer une stratégie la plus saine pour la mère et le fœtus.

Le conseil génétique

Le risque de transmission est de 50% pour les formes familiales autosomiques dominantes. Il est plus incertain pour les patients n'ayant pas de mutation de *THRB* et ayant une forme sporadique. La variabilité phénotypique du syndrome complique le conseil génétique. La RHT β , volontiers présentée comme une particularité ayant peu de conséquences, peut conduire dans de rares cas à un retard mental ou à des complications cardiaques, sans prédiction possible. En 2010, le diagnostic anténatal par génotypage fœtal sur liquide amniotique a été proposé pour mettre en œuvre un traitement de la mère atteinte et de son enfant *in utero*, compte tenu du fait que la RHT β maternelle affecte différemment les enfants eux-mêmes atteints et les enfants indemnes^{8,22,28,37}. Mais en l'absence de thérapeutique spécifique à efficacité démontrée, *a fortiori* au cours de la grossesse, il ne paraît pas souhaitable de proposer un diagnostic prénatal^{28,37}. En revanche, un dépistage néonatal par un dosage de TSH et de T4 libre des enfants de parents atteints de la RHT β doit être proposé pour mettre en place une surveillance spécialisée et une prise en charge spécifique de l'hypocousie et/ou du retard psychomoteur si besoin.

LES AUTRES SYNDROMES DE SENSIBILITÉ RÉDUITE

Résistance aux hormones thyroïdiennes par anomalie du récepteur α (TR α) aux hormones thyroïdiennes (RHT α)

Longtemps, l'absence de mutation identifiée du gène codant pour TR α (*THRA*, situé sur le chromosome 3) a fait supposer que ces mutations étaient non viables. La première description a été publiée en 2012 avec une mutation hétérozygote de *THRA* mise en évidence par un séquençage d'exome³⁹. Le phénotype comportait un retard de croissance, des anomalies osseuses (épiphyses ponctuées immatures), une macrocéphalie, une brièveté des segments inférieurs, des troubles neuromusculaires et une constipation. Seule était retrouvée une T4 libre diminuée, alors que la T3 libre et la TSH étaient normales en accord avec un des modèles de KO TR α murin (tableau 1). Il s'agissait d'une néomutation.

Depuis cette observation, près de 30 cas de patients RHT α ont été décrits avec des phénotypes parfois différents⁴⁰⁻⁴⁷ (tableau 2). L'âge gestationnel à la naissance ≥ 40 semaines d'aménorrhée, le retard de croissance, la macrocéphalie, la petite taille prédominant sur la partie inférieure du corps et le déficit intellectuel dominant le tableau. L'exploration cardiovasculaire objective une fréquence cardiaque normale ou basse avec des fonctions systoliques et diastoliques évoquant une hypothyroïdie qui s'améliorent incomplètement sous levothyroxine^{43,45}. Les marqueurs du remodelage osseux sont globalement normaux à l'état basal et s'élèvent peu ou pas lors de prise d'HT^{42,43}. La minéralisation osseuse est variable. Les données osseuses doivent être interprétées selon l'âge (période de croissance ou croissance achevée).

Le phénotype est probablement encore incomplètement décrit compte tenu du faible nombre et de l'âge des patients. Certains adultes ont été traités par HT durant ou depuis

l'enfance, ce qui a peut être modifié le phénotype adulte avec, notamment, un rattrapage de taille^{42,43}. Les différentes publications confirment le phénotype hormonal particulier qui a probablement contribué au retard à la découverte du premier cas. En effet, le tableau est celui d'une T4 libre normale ou basse associée à une TSH normale-basse et à une T3 libre normale ou haute, et donc à une diminution du rapport T4 libre / T3 libre. La rT3 est basse. La T3 libre n'étant pas toujours dosée, un diagnostic de déficit thyroïdienne isolé a parfois été posé, suivi de la prescription de levothyroxine. On connaît ainsi quelques cas traités dans l'enfance. Le traitement par levothyroxine abaisse la TSH, élève la T4 libre mais ne modifie pas l'élévation de la T3 libre⁴³.

Il existe encore des incertitudes sur le phénotype précis des patients RHT α , mais un certain déficit intellectuel, des anomalies de la croissance et une macrocéphalie semblent constants^{43,48}. Ces éléments doivent suffire pour doser simultanément la TSH, la T4 libre et la T3 libre. Il n'existe pas de stratégie de traitement pour ces patients mais l'analyse des cas rapportés suggère que le traitement précoce par levothyroxine améliore le profil statural ou cardiovasculaire et possiblement intellectuel^{43,45}.

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley par mutation du transporteur MCT8

Au niveau cérébral, la T4 libre traverse la barrière hémato-méningée par un premier transporteur. Elle est ensuite désiodée par la désiodase de type 2, présente dans les cellules de la glie mais pas dans les neurones. La T3 produite dans la glie pénètre dans le neurone par le transporteur MCT8 (monocarboxylate transporter 8), où elle peut exercer son action et est ensuite désiodée par la désiodase de type 3. Le neurone est donc extrêmement dépendant des cellules de la glie pour la production de T3 et du transporteur MCT8. Le gène *SLC16A2* qui code pour MCT8 est localisé sur le chromosome X.

En 2004 et 2005, le lien a été fait entre plusieurs cas de retard mental n'affectant que les garçons et les mutations de *SLC16A2*. Le fait que *SLC16A2* est localisé sur le chromosome X explique l'atteinte exclusivement masculine. Le phénotype évolue avec le temps et associe au retard mental très sévère, une hypotonie néonatale centrale très importante, une spasticité, une dystonie et une grande maigreur menant à une alimentation par sonde⁴⁹⁻⁵¹ (tableau 2). Il s'y associe une hypertension artérielle, une tachycardie ou des anomalies atriales. L'analyse cérébrale de fœtus atteints montre un retard de la myélinisation cérébrale et cérébelleuse, et une réduction de taille et maturation axonales⁵². Ceci est également retrouvé sur des IRM réalisées dans l'enfance⁵¹. Dans la grande majorité des cas, le phénotype hormonal comporte une T4 libre un peu basse et une T3 libre franchement augmentée associées à une TSH normale ou discrètement augmentée et donc inappropriée (tableau 1).

L'origine de l'élévation de la T3 est multifactorielle. Une activation de la désiodase de type 2 induite par « l'hypothyroïdie tissulaire » des tissus dépendant de MCT8 et un défaut de désiodation par la désiodase de type 3 sont proposés⁵². De plus, les modèles murins d'inactivation de *SLC16A2* ont montré qu'il existait une activation anormale de la désiodation rénale de la T4 et des anomalies de la sécrétion thyroïdienne de T4 et T3, MCT8 étant également présent dans le rein et la thyroïde.

Une prise en charge spécifique neuropsychologique et motrice est indispensable. L'état de dénutrition important pourrait bénéficier d'un traitement combiné abaissant la T3 (propylthiouracil), avec administration de levothyroxine⁵³. Un récent essai de phase 2 a montré que l'utilisation du TRIAC pendant 12 mois chez 45 patients (surtout de moins de 18 ans) permettait une diminution de 61 % de la T3 libre (et également de la T4 libre et de la TSH)

permettant sa normalisation dans la plupart des cas⁵⁴. Un gain pondéral significatif et une amélioration cardiovasculaire et motrice ont été rapportés. Cette étude encourageante montre l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces avant l'âge de 4 ans.

Trouble de la désiodation par mutation de SECIS binding protein 2 (SBP2)

La désiodation des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle des désiodases dont il existe plusieurs types. Ces désiodases sont des sélénoprotéines qui contiennent donc l'acide aminé sélénocystéine dans leur site catalytique. Pour être incorporée, cette sélénocystéine nécessite un recodage d'un codon stop, grâce à l'ancrage de la protéine SECIS binding protein 2 (SBP2) sur une séquence SECIS (seleno-cystein insertion sequence) non codante, située en 3' du gène *SBP2* est situé sur le chromosome 9.

Les quelques patients décrits sont soit homozygotes soit hétérozygotes composites pour les mutations de *SBP2*, avec un mode de transmission autosomique récessif⁵⁵⁻⁵⁸. Le phénotype clinique est variable associant un déficit de désiodases à des déficits ou altérations d'autres sélénoprotéines qui dépendent de la même machinerie de traduction du codon stop. Il est rapporté un retard de croissance modéré, avec un rattrapage partiel à la puberté, un retard mental et atteinte musculaire⁵⁵⁻⁵⁸. D'autres atteintes comme une baisse de l'audition, des hypoglycémies et une photosensibilité ont été rapportées. La T4 libre élevée contraste avec une TSH normale ou discrètement augmentée, mais la T3 libre est basse voire effondrée (tableau 1). La T4 exogène ne peut freiner la TSH, tandis que le freinage par la T3 est efficace⁵⁵⁻⁵⁸.

CONCLUSIONS

Les syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes constituent des modèles d'anomalie de la réceptivité hormonale. Un diagnostic précis et si possible une confirmation par un diagnostic génétique sont les étapes importantes de la prise en charge de ces patients. Ces patients doivent être pris en charge directement ou indirectement par le centre de référence et les centres de compétence des maladies rares de la thyroïde afin de guider la démarche diagnostique, proposer une stratégie de surveillance et de traitement et orienter vers un conseil génétique lorsque nécessaire. Une surveillance attentive, une prise en charge précoce des déficits neurosensoriels dans la RHT β et un traitement symptomatique cardiovasculaire restent le plus souvent recommandés. Les autres syndromes que sont la RHT α , les anomalies de MCT8 et de *SBP2* sont beaucoup plus rares et les traitements sont adaptés au cas par cas.

a Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux, FIRENDO, ENDO-ERN, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9

b Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9

c Université d'Angers, 40, rue de Rennes, BP 73532, 49035 Angers cedex 01

d Institut MiTOVASC, INSERM U1083, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9

e Département d'endocrinologie pédiatrique, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9

**f Laboratoire de Biochimie et de Génétique Moléculaire,
CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9**

Adresse pour la correspondance : Pr Patrice RODIEN - Centre de Référence des Maladies Rares de la Thyroïde et des Récepteurs Hormonaux, Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9 - Tél: +33241354263 - Fax: +33241354700

E-mails : Pr Patrice RODIEN: parodien@chu-angers.fr - Dr Frédéric ILLOUZ: frillouz@chu-angers.fr -

Dr Claire BRIET: claire.briet@chu-angers.fr - Dr Valérie MOAL: vamoal@chu-angers.fr -

Pr Régis COUTANT: Recoutant@chu-angers.fr -

Dr Natacha BOUHOURS-NOUET: Nabouhours-nouet@chu-angers.fr -

Pr Delphine PRUNIER-MIREBEAU: deprunier@chu-angers.fr

SYNDROMES OF REDUCED SENSITIVITY TO THYROID HORMONE

by Patrice RODIEN^{a,b,c,d}, Frédéric ILLOUZ^{a,b}, Claire BRIET^{a,b,c,d},
Valérie MOAL^{a,f}, Régis COUTANT^{a,d,e}, Natacha BOUHOURS-NOUET^{a,e}
and Delphine PRUNIER-MIREBEAU^{a,c,d,f}
(Angers - France)

ABSTRACT

The thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in thyroid hormone β receptor (RTH β), nowadays belongs to the larger group of syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormones. These syndromes share a common feature which is increased thyroid hormones: T4, T3 or both and inappropriate TSH concentration. RTH β leads to attention deficit disorder, hearing defects, cardiac symptoms and frequently a goiter. More recently, RTH α , for resistance to thyroid hormone due to mutation of the α receptor has been described, biologically presenting as a congenital central hypothyroidism. It is associated with growth failure, macrocephaly and mental retardation, and can improve with an early diagnosis leading to thyroid hormone treatment.

The mutations of the thyroid hormone transporter, MCT8, is the cause of Allan Herndon Dudley Syndrome, a very severe condition. Finally, a defect in synthesis of deiodinases, by mutations of the gene coding for the SBP2, presents with a resistance to T4, and preserved sensitivity to T3.

Biological interferences in hormone assays, represent the main challenge in the diagnosis of these syndromes, as well as thyrotropinomas, far less frequent.

Diagnosis, and management should be organized in expert centers.

Key-words: Resistance to thyroid hormones, resistance, receptor, transporter, deiodinase

BIBLIOGRAPHIE

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; **27**: 279-94. - 2. Sakurai A, Takeda K, Ain K, Ceccarelli P, Nakai A, Seino S, Bell GI, Refetoff S, DeGroot LJ. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding

domain of the human thyroid hormone receptor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; **86**: 8977-81. - **3. Takeda K, Balzano S, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S.** Screening of nineteen unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone for known point mutations in the thyroid hormone receptor beta gene and the detection of a new mutation. *J Clin Invest* 1991; **87**: 496-502. - **4. Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE, Wahlberg J, Nyström HF.** National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 626-35. - **5. Dieu X, Sueur G, Moal V, Boux de Casson F, Bouzamondo N, Bouhours N, Briet C, Illouz F, Reynier P, Coutant R, et al.** Apparent resistance to thyroid hormones: From biological interference to genetics. *Ann Endocrinol (Paris)* 2019; **80**: 280-5. - **6. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, Nelson JC.** Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; **143**: 296-301. - **7. Beck-Peccoz P, Mannavola D, Persani L.** Syndromes of thyroid hormone resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; **66**: 264-9. - **8. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD.** Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 572-83. - **9. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ.** The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; **14**: 348-99. - **10. Dumitrescu AM, Refetoff S.** The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1830**: e3987-4003. - **11. Weiss RE, Refetoff S.** Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; **1**: 97-108. - **12. Donnars A, Leplat A, Grosheny C, Briet C, Illouz F, Bouzamondo N, Moal V, De Casson FB, Bouhours-Nouet N, Coutant R, et al.** Clinically Symptomatic Resistance to Thyroid Hormone beta Syndrome Because of THRB Gene Mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; **107**: e3548-e52. - **13. Mamasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, Liao XH, Demir T, Weiss RE, Refetoff S.** Mosaicism of a thyroid hormone receptor-beta gene mutation in resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3471-7. - **14. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A, Ishizawa D, Mastroianni MA, Koby M, Weintraub BD.** Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2768-72. - **15. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK.** The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; **4**: 225-32. - **16. Hauser P, Zimetkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD.** Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; **328**: 997-1001. - **17. Kahaly GJ, Matthews CH, Mohr-Kahaly S, Richards CA, Chatterjee VK.** Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 204-12. - **18. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE.** Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol* 2014; **10**: 582-91. - **19. Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, Bouhours-Nouet N, Coutant R, Sibilia P, Rodien P.** Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021; **82**: 167-9. - **20. Pulcrano M, Palmieri EA, Mannavola D, Ciulla M, Campi I, Covelli D, Lombardi G, Biondi B, Beck-Peccoz P.** Impact of resistance to thyroid hormone on the cardiovascular system in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 2812-6. - **21. Kim HY, Mohan S.** Role and Mechanisms of Actions of Thyroid Hormone on the Skeletal Development. *Bone Res* 2013; **1**: 146-61. - **22. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S.** Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; **292**: 691-5. - **23. Sapin R, Schlienger JL.** [Thyroxine (T4) and tri-iodothyronine (T3) determinations: techniques and value in the assessment of thyroid function]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2003; **61**: 411-20. - **24. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S.** Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 3189-93. - **25. Janssen ST, Janssen OE.** Directional thyroid hormone distribution via the blood stream to target sites. *Mol Cell Endocrinol* 2017; **458**: 16-21. - **26. Dieu X, Bouzamondo N, Briet C, Illouz F, Moal V, Boux de Casson F, Bouhours-Nouet N, Reynier P, Coutant R, Rodien P, et al.** Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia: An Underdiagnosed Entity. *J Clin Med* 2020; **9**. - **27. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, Facchetti M, Beck-Peccoz P.** Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; **62**: 176-81. - **28. Weiss RE, Refetoff S.** Treatment of resistance to thyroid hormone--primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 401-4. - **29. Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K.** Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 2012; **22**: 1069-75. - **30. Weiss RE, Stein MA, Refetoff S.** Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1997; **7**: 389-93. - **31. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G.** Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc). *J Endocrinol Invest* 1983; **6**: 217-23. - **32. Hamon B, Hamon P, Bovier-Lapierre M, Pugeat M, Savagner F, Rodien P, Orgiazzi J.** A child with resistance to thyroid hormone without thyroid hormone receptor gene mutation: a 20-year follow-up. *Thyroid* 2008; **18**: 35-44. - **33. Hamon P, Bovier-Lapierre M, Robert M, Peynaud D, Pugeat M, Orgiazzi J.** Hyperthyroidism due to selective pituitary resistance to thyroid hormones in a 15-month-old boy: efficacy of D-thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**: 1089-93. - **34. Takeda T, Suzuki S, Liu RT, DeGroot LJ.** Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 2033-40. - **35. Berkenstam A,**

Kristensen J, Mellstrom K, Carlsson B, Malm J, Rehnmark S, Garg N, Andersson CM, Rudling M, Sjoberg F, et al. The thyroid hormone mimetic compound KB2115 lowers plasma LDL cholesterol and stimulates bile acid synthesis without cardiac effects in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; **105**: 663-7.

- **36. Trost SU, Swanson E, Gloss B, Wang-Iverson DB, Zhang H, Volodarsky T, Grover GJ, Baxter JD, Chiellini G, Scanlan TS, et al.** The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology* 2000; **141**: 3057-64.

- **37. Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D, Zamperini P, Buzi F, Ciralli F, Chatterjee VK, et al.** Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 405-10.

- **38. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S.** Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 3094-102.

- **39. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagam O, Keogh JM, Henning E, Reinemund J, Gevers E, Sarri M, et al.** A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012; **366**: 243-9.

- **40. Demir K, van Gucht AL, Buyukinan M, Catli G, Ayhan Y, Bas VN, Dundar B, Ozkan B, Meima ME, Visser WE, et al.** Diverse Genotypes and Phenotypes of Three Novel Thyroid Hormone Receptor-alpha Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101**: 2945-54.

- **41. le Maire A, Bouhours-Nouet N, Soamalala J, Mirebeau-Prunier D, Paloni M, Guee L, Heron D, Mignot C, Illouz F, Joubert F, et al.** Two Novel Cases of Resistance to Thyroid Hormone Due to THRA Mutation. *Thyroid* 2020; **30**: 1217-21.

- **42. Moran C, Agostini M, Visser WE, Schoenmakers E, Schoenmakers N, Offiah AC, Poole K, Rajanayagam O, Lyons G, Halsall D, et al.** Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR)alpha1 and TRalpha2: clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**: 619-26.

- **43. Moran C, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Offiah A, Kydd A, Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Rajanayagam O, Lyons G, et al.** An adult female with resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor alpha. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 4254-61.

- **44. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, Visser WE, Fliers E, Wennink JM, Henny C, Visser TJ, Peeters RP, van Trotsenburg AS.** Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid* 2016; **26**: 338-46.

- **45. van Mullem AA, van Heerebeek R, Chrystis D, Visser E, Medici M, Andrikoula M, Tsatsoulis A, Peeters R, Visser TJ.** Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1451-3.

- **46. van Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP.** Clinical Consequences of Mutations in Thyroid Hormone Receptor-alpha1. *Eur Thyroid J* 2014; **3**: 17-24.

- **47. Tylki-Szymanska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M, Lecka-Ambroziak A, Steehouwer M, Gilissen C, Brunner HG, Jurecka A, Rozdzynska-Swiatkowska A, Hoischen A, et al.** Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor alpha gene (THRA). *J Med Genet* 2015; **52**: 312-6.

- **48. van Gucht ALM, Moran C, Meima ME, Visser WE, Chatterjee K, Visser TJ, Peeters RP.** Resistance to Thyroid Hormone due to Heterozygous Mutations in Thyroid Hormone Receptor Alpha. *Curr Top Dev Biol* 2017; **125**: 337-55.

- **49. Dumitrescu AM, Liao XH, 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.

- **50. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, Barrett TG, Mancilla EE, Svensson J, Kester MH, et al.** Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 2004; **364**: 1435-7.

- **51. Groeneweg S, van Geest FS, Abaci A, Alcantud A, Ambegaonkar GP, Armour CM, Bakhtiani P, Barca D, Bertini ES, van Beynum IM, et al.** Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; **8**: 594-605.

- **52. Lopez-Espindola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martinez C, Liao XH, Lev D, Sugo E, Verge CF, Refetoff S, Bernal J, Guadano-Ferraz A.** Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: E2799-804.

- **53. Wemeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, d'Herbomez M, Gottrand F, Jansen J, Visser TJ, Ladsous M.** Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2084-8.

- **54. Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, Dica A, Paone L, Rozenkova K, Malikova J, et al.** 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* 2019; **7**: 695-706.

- **55. Azevedo MF, Barra GB, Naves LA, Ribeiro Velasco LF, Godoy Garcia Castro P, de Castro LC, Amato AA, Miniard A, Driscoll D, Schomburg L, et al.** Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 4066-71.

- **56. Di Cosmo C, McLellan N, Liao XH, Khanna KK, Weiss RE, Papp L, Refetoff S.** Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) gene mutation (R128X). *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4003-9.

- **57. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, Boran G, Schomburg L, Weiss RE, Refetoff S.** Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005; **37**: 1247-52.

- **58. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, Padidela R, Ceron-Gutierrez L, Doffinger R, Prevosto C, et al.** Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest* 2010; **120**: 4220-35.