

## **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**

Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, Dica A, Paone L, Rozenkova K, Malikova J, van der Walt A, de Coo IFM, McGowan A, Lyons G, Aarsen FK, Barca D, van Beynum IM, van der Knoop MM, Jansen J, Manshande M, Lunsing RJ, Nowak S, den Uil CA, Zillikens MC, Visser FE, Vrijmoeth P, de Wit MCY, Wolf NI, Zandstra A, Ambegaonkar G, Singh Y, de Rijke YB, Medici M, Bertini ES, Depoorter S, Lebl J, Cappa M, De Meirleir L, Krude H, Craiu D, Zibordi F, Oliver Petit I, Polak M, Chatterjee K, Visser TJ, Visser WE. *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 Sep;7(9):695-706. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30155-X. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31377265; PMCID: PMC7611958.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7611958/pdf/EMS137437.pdf>

### **Eficacitatea și siguranța tratamentului cu TRIAC la copiii și adulții cu deficit de MCT8**

Grupul de cercetători asociați Centrului Medical Universitar Erasmus au investigat eficacitatea și siguranța tratamentului cu Triac pe un grup de 50 de pacienți diagnosticați cu deficit de MCT8.

Studiul a fost conceput inițial pentru pacienții olandezi, ulterior au fost înrolați pacienți din 11 centre din 8 țări din Europa și 1 centru din Africa de Sud. Aceștia au primit timp de 12 luni tratament cu Triac - un analog al hormonului tiroidian a cărui intrare celulară nu depinde de transportorul MCT8.

Deficitul transportorului MCT8 (transportor specific al hormonilor tiroidieni T3 și T4 la nivelul sistemului nervos central) determină din punct de vedere clinic tulburare globală de dezvoltare severă și din punct de vedere paraclinic concentrații serice ridicate de T3.

Tireotoxicoza cronică deteriorează progresiv greutatea copiilor afectați aceștia având hipotrofie ponderală, apar disfuncții cardiovasculare și epuizare musculară, ceea ce determină creșterea morbidității și a mortalității acestor pacienți.

Rezultatele obținute în urma acestui studiu multicentric internațional subliniază scăderea concentrațiilor serice de T3 care au fost reduse în mod eficient sub tratament cu Triac.

De asemenea au fost observate îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic, inclusiv greutatea corporală, frecvența cardiacă și ritmul cardiac, tensiunea arterială și markerii biochimici ai acțiunii hormonului tiroidian în diferite țesuturi, după cum urmează:

- îmbunătățirea funcției motorii grosiere se observă la pacienții la care tratamentul cu Triac fost început înainte de vârsta de 4 ani.

- reglarea valorilor tensionale la majoritatea subiecților aflați sub tratament cu Triac.

- frecvența cardiacă a scăzut predominant la subiecții cu frecvență cardiacă ridicată la momentul inițial, pentru care această reducere este mai relevantă din punct de vedere clinic.

- tulburările de ritm cardiac sub forma complexelor atriale premature, ce sunt mai frecvente la pacienții cu hipertiroidism, s-au remis în majoritatea cazurilor.

- se observă creșterea greutateii corporale, subiecții înrolați în perioada de prelungire a tratamentului prezentând o inversare a evoluției naturale a bolii (care în mod normal se însoțește de deteriorare progresivă a greutateii corporale, adesea necesitând alimentație enterală). La această populație vulnerabilă, malnutriția se asociază cu rate crescute de comorbiditate inclusive cu un risc crescut de apariție al infecțiilor.

- Ameliorarea sporului ponderal și a parametrilor cardiovasculari scad mortalitatea acestor pacienți.

Ca efecte adverse se înregistrează transpirație excesivă tranzitorie și iritabilitate. Debutul acestor evenimente a coincis cu începerea tratamentului cu Triac sau cu modificarea dozei și s-au remis spontan după câteva zile. Niciun pacient nu a necesitat o reducere a dozei, tratament simptomatic sau intreruperea tratamentului. Aceste efecte adverse sunt catalogate drept ușoare.

De menționat :

- MCT8 este transportatorul primar care facilitează atât transportul hormonilor T3, cât și T4 prin bariera hematoencefalică umană. Nu poate fi exclus faptul că și alți factori pot contribui la acest transport
- În diversele modele animale care au replicat fenotipul neuromotor al deficitului uman de MCT8, s-a raportat că Triac ameliorează hipotiroidismul central și determină dezvoltarea normală a creierului.
- Acest studiu nu evaluează dezvoltarea neurologică a pacienților cu deficit de MCT8 deoarece nu au fost luați în calcul markeri specifici de neurodezvoltare. De asemenea în cadrul studiului au fost înrolați pacienți de toate vârstele. Prin urmare, majoritatea pacienților ar fi depășit fereastra mică de oportunitate pentru a modula dezvoltarea creierului.
- Un alt studiu de fază 2 urmează să investigheze efectele tratamentului cu Triac asupra neurodezvoltării la copiii foarte mici.