

Síndrome de Allan-Herndon-Dudley: un diagnóstico a descartar ante todo lactante varón con hipotonía sin causa determinada

Allan-Herndon-Dudley syndrome: a diagnosis to rule out in any male infant with undiagnosed hypotonia

David Molina Herranz^{a,b}, Amelia Moreno Sánchez^{a,b}, María Violeta Fariña Jara^{a,b}, Raquel Pérez Delgado^a, José Ignacio Labarta Aizpún^b, Silvia Sánchez Marco^c, Silvia Izquierdo Álvarez^d, Javier López Pisón^a

^aServicio de Pediatría, Sección de Neuropediatría y Metabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

^bServicio de Pediatría, Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

^cServicio de Pediatría, Sección de Neuropediatría, Hospital Obispo Polanco. Teruel, España.

^dServicio de Bioquímica Clínica, Sección de Genética Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Recibido: 1 de julio de 2021; Aceptado: 23 de diciembre de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley es un raro trastorno genético, ligado al cromosoma X, producido por déficit del transportador MCT8, específico de hormonas tiroideas principalmente a nivel cerebral. Produce un cuadro neurológico grave de inicio precoz, destacando la hipotonía muscular.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso de diagnóstico inesperado de déficit de transportador MCT8, que destaca la utilidad de solicitar un perfil tiroideo completo con T3 libre ante todo lactante varón con hipotonía y debilidad muscular sin causa determinada.

Resumen

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley es un raro trastorno genético, ligado al cromosoma X, producido por déficit del transportador monocarboxilato 8 (MCT8), que es un transportador específico de hormonas tiroideas principalmente a nivel cerebral. Produce un cuadro neurológico grave de inicio precoz, en el que predomina la hipotonía muscular. **Objetivo:** Presentar un caso infrecuente con diagnóstico inesperado, destacando la utilidad de solicitar un perfil tiroideo completo ante todo lactante varón con hipotonía muscular sin causa determinada. **Caso Clínico:** Lactante masculino de 10 meses de edad, con gran hipotonía axial y periférica, debilidad con escasa movilidad espontánea, sin sostén cefálico ni sedestación estable. Se realizaron estudios metabólicos y neurofisiológicos periféricos completos, y estudios genéticos de Atrofia Espinal, Prader Willi y Distrofia Miotónica. El exoma a tríos detectó una variante probablemente patogénica c.359C>T;p.(Ser120Phe), en hemicigosis en el

Palabras clave:

Hipotiroidismo Cerebral;
Hipotonía;
Hormonas Tiroideas;
Transportador de Monocarboxilatos 8;
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley;
SLC16A2

exón 1 del gen *SLC16A2*, heredada de la madre. Se objetivaron alteraciones tiroideas con aumento de triyodotironina (T3 libre) y hormona estimulante de la tiroides (TSH), y retraso de la mielinización cerebral. **Conclusiones:** La sospecha de déficit de transportador MCT8 debe incluirse en el estudio del lactante masculino con hipotonía y debilidad sin causa determinada. El diagnóstico se orienta con un perfil tiroideo que incluya la hormona T3 libre, dado que presenta un perfil tiroideo característico con disminución de tiroxina libre (T4), aumento de T3 libre y niveles normales o ligeramente elevados de TSH. La implementación del exoma a tríos pudo establecer en este caso un diagnóstico de certeza de forma precoz.

Abstract

Allan-Herndon-Dudley syndrome is a rare X-linked genetic disorder, caused by a deficiency of the monocarboxylate transporter 8 (MCT8), a specific transporter of thyroid hormones, with functions mainly at the brain level. The syndrome produces an early onset of severe neurological disorder, in which hypotonia predominates. **Objective:** To present a rare case with an unexpected diagnosis, highlighting the usefulness of requesting a complete thyroid profile in every hypotonic male infant without a specific cause. **Clinical Case:** A 10-month-old male infant with severe axial and peripheral hypotonia, global weakness with little spontaneous mobility, without head support or stable sitting. Complete metabolic and peripheral neurophysiological studies were performed. Genetic studies for spinal muscular atrophy, Prader Willi syndrome, and myotonic dystrophy were also performed. The trio exome analysis detected a probably pathogenic variant c.359C>T;p.(Ser120Phe), hemizygous in exon 1 of the *SLC16A2* gene, inherited from the mother. Thyroid abnormalities as increased free triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH), and delayed myelination were observed. **Conclusions:** MCT8 deficiency should be considered in the case of the male infant with unexplained hypotonia and weakness without a determined cause. The diagnosis is guided by a thyroid profile including free T3 hormone, because it presents a characteristic thyroid profile with decreased free thyroxine (T4), increased free T3, and normal or slightly elevated TSH levels. In this case, the implementation of the trio exome analysis allows establishing an early certain diagnosis.

Keywords:

Allan-Herndon-Dudley Syndrome; Brain Hypothyroidism; Hypotonia; Monocarboxylate Transporter 8; SLC16A2; Thyroid Hormones

Introducción

Las hormonas tiroideas regulan aspectos muy importantes del desarrollo y metabolismo del sistema nervioso central. La triyodotironina (T3 libre) es la forma activa y proviene de la conversión periférica de tiroxina (T4 libre). Existen diferentes proteínas con acción transportadora de hormonas tiroideas, la más relevante la transportadora de monocarboxilatos 8 (MCT8), con expresión en ciertos tejidos como la membrana basolateral de los folículos tiroideos, o el sistema nervioso central; donde favorece la secreción de hormonas y es el principal transportador a nivel neuronal, respectivamente. Por tanto, esta proteína es crucial para el desarrollo normal del cerebro^{1,2}. Además, las hormonas tiroideas, principalmente T3 libre, controlan la expresión de genes implicados en la mielinización, diferenciación, migración y señalización celular³.

El gen *SLC16A2* (*solute carrier family 16, member 2*), localizado en el cromosoma X (Xq13.2), es el que codifica la proteína de transporte MCT8. Aunque la mayoría de las mutaciones conllevan una ausencia casi completa de la función de transporte del MCT8, existe cierta actividad residual en algunas de ellas asociando

un fenotipo menos grave, relacionado con el grado de penetrancia genética^{1,4,5}. Se ha descrito algún caso leve en mujeres, probablemente relacionado con sesgos en la inactivación del cromosoma X^{2,6}.

Esta proteína es un transportador transmembrana altamente específico para hormonas tiroideas y es esencial para internalizarlas en las células de los órganos diana^{1,2}. El déficit de MCT8 se conoce como síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) (OMIM#300523; ORPHA#59) y tiene una prevalencia desconocida⁷. Constituye un cuadro neurológico grave, ligado al cromosoma X, que afecta a varones. Provoca por una parte, un estado hipotiroideo severo en las células que son dependientes de MCT8 como las del cerebro, y por otra, debido a concentraciones elevadas de T3 libre, hipertiroidismo local en tejidos menos dependientes de MCT8 como corazón, músculo, hígado o riñón (tabla 1)^{2,6,8,9}.

El cuadro neurológico asocia importante hipotonía axial, trastorno del neurodesarrollo y afectación piramidal y extrapiramidal^{1,2}. No obstante, la patogenia del cuadro neurológico es desconocida y es difícil estudiarla en ratones porque compensan el hipotiroidismo cerebral por medio de otro transportador^{10,11}.

Tabla 1. Características clínicas del déficit de MCT8 en los diferentes tejidos en los que se encuentra el transportador

Localización	Órgano-Tejido	Clínica
SNC – Clínica de hipotiroidismo	Endotelio vascular BHE	Retraso del desarrollo, discapacidad intelectual
	Neuronas	
	Hipófisis	Alteración eje hormonal tiroideo y TSH
Órganos periféricos – Clínica de hipertiroidismo	Tiroides	Alteración en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (T4 y T3 libres)
	Hígado	Aumento de SHBG, disminución de colesterol
	Riñón	Disminución de creatinina
	Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, complejos auriculares prematuros
	Musculoesquelético	Pérdida de masa muscular, osteopenia, disminución de creatinina
	General	Pérdida de peso, aumento de sudoración, hipermetabolismo.

Abreviaturas: BHE: barrera hemato-encefálica; SNC: Sistema nervioso central; T3 libre: triyodotironina; T4 libre: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides; SHBG: globulina fijadora de las hormonas sexuales

Estos pacientes presentan un perfil tiroideo característico con disminución de T4 libre y rT3 (T3 reversa), aumento de T3 libre y niveles normales o ligeramente elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)^{1-11,12}. Aunque MCT8 también transporta T4 libre, esta puede atravesar la barrera hematoencefálica por otros transportadores tiroideos, lo que podría justificar sus bajos niveles sanguíneos. MCT8 participa en la regulación de la secreción de T4 y T3 libres por el tiroides, y en su ausencia se acumulan en dicho órgano. Por otro lado, el aumento de T3 libre circulante incrementa la actividad desiodinasa tipo 1 en el hígado y riñones, lo que incrementa la conversión de T4 en T3 libre generando mayor disminución de T4 libre circulante y aumento de T3 libre^{1,2,4,11}. La elevación discreta de TSH en presencia de niveles disminuidos de T4 libre y elevados de T3 libre estaría en relación con la expresión de MCT8 a nivel hipotalámico, ya que su deficiencia interfiere con la regulación negativa del eje tiroideo a nivel hipotálamo-hipofisario⁴.

Está en investigación un tratamiento para el déficit de MCT8 que consiste en administrar análogos de la hormona tiroidea capaces de alcanzar el núcleo celular por medio de un transportador alternativo a MCT8⁹. El objetivo de este reporte es presentar un caso diagnosticado en nuestro hospital, destacando su presentación clínica y la importancia del estudio genético (exoma a tríos) para establecer el diagnóstico.

Caso Clínico

Lactante masculino de 10 meses de vida remitido a nuestro hospital por hipotonía axial y periférica. Tenía antecedente de un embarazo sin incidencias, con ecografías prenatales normales. Su parto fue de término,

con peso de recién nacido 3.840 gramos y talla 51 cm. El cribado neonatal fue normal, con valor de TSH 3,6 μ UI/mL. Es hijo único de padres sanos no consanguíneos, destacando entre los antecedentes familiares dos hermanos de la abuela materna con discapacidad y un tío materno diagnosticado de encefalopatía hipóxico-isquémica.

A la exploración física se objetivó a los 10 meses una longitud de 72 cm (-0.83 SDS), peso 7.66 kg (-1.92 SDS)¹³ y perímetro cefálico 45 cm (-0.96 SDS). Presentaba un fenotipo morfológico con pestañas largas, boca ligeramente en carpa y discreto hipertelorismo. El contacto social era adecuado. Destacaba hipotonía axial severa y periférica moderada, con debilidad global. Tenía sostén cefálico incompleto e intermitente, no presentaba sedestación estable ni volteo, siendo únicamente capaz de pequeños desplazamientos autónomos arrastrándose. La sedestación con ayuda producía una cifosis marcada (figura 1). La movilidad espontánea era escasa, mayor a nivel proximal de extremidades, con dificultad para elevar miembros en contra de la gravedad, indicativo de importante debilidad generalizada. Adoptaba en reposo una postura en libro abierto, con caderas abducidas. En la maniobra de reacción tónico-postural cefálica se observó rezagamiento cefálico. Los reflejos osteotendinosos estaban presentes y simétricos.

Se inició estudio con las siguientes exploraciones complementarias: Perfil metabólico que incluye TSH, T4 libre, vitamina B12, cobre y ceruloplasmina, homocisteína, aminoácidos en sangre, test de CDT (transferrina deficiente en carbohidratos), amonio y lactato, ácidos orgánicos y test de SAICAR (succinilaminoimidazol carboxamida ribósido) en orina y ácidos grasos de cadena muy larga, los que resultaron todos normales. Tenía actividad de biotinidasa y estudio enzimático



Figura 1. Sedestación dependiente. Necesita sujeción por un adulto para mantener la sedestación. La hipotonía axial y la debilidad muscular determinan una cifosis marcada y la caída de la cabeza en reposo hacia delante.

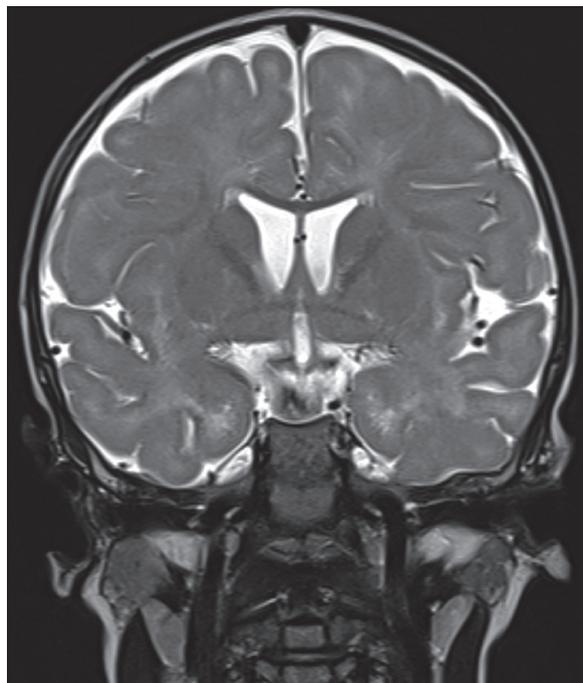


Figura 2. RM cerebral, corte coronal, secuencia T2. Hiperintensidad de la sustancia blanca fundamentalmente subcortical y de fibras en "U", compatible con hipomielinización. El cuerpo caloso se encuentra correctamente mielinizado.

de Pompe, ecografía abdominal, estudio cardiológico, fondo de ojo, electroencefalograma, electroneurograma y electromiograma, potenciales auditivos, estudio genético protocolizado para cuadro hipotónico de Atrofia Muscular Espinal, Prader Willi y Distrofia Miotónica tipo I y estudio de los arrays de hibridación genómica comparada (aCGH), todos sin anormalidades. Se instauró tratamiento empírico con riboflavina.

La resonancia magnética (RM) cerebral (figura 2), realizada a los 13 meses de edad, mostró retraso en la mielinización de la sustancia blanca anterior fundamentalmente subcortical y de fibras en "U" visualizada como hiposeñal en secuencias T1 y MP2RAGE y sutil hiperseñal en la secuencia T2.

Dada la ausencia de diagnóstico etiológico ante un lactante con importante afectación postural y del tono muscular se decidió realizar exoma a tríos, que detectó una variante de cambio de sentido en hemicigosis en el exón 1 del gen *SLC16A2* c.359C>T; p.Ser120Phe, que se asocia al SAHD con patrón de herencia ligado al cromosoma X. La madre presentó dicha variante en heterocigosis.

Una vez filiada la etiología se repitió y completó el estudio tiroideo: TSH 9,31 μ UI/mL (Valor normal (VN): 0,38-5,33), T3 libre 6,58 pg/mL (VN 2,57-4,92), T4 libre 0,83 ng/dL (VN: 0,58-1,64), anticuerpos anti-tiroideos (antitiroglobulina, antiperoxidasa y receptor

de TSH) y tiroglobulina normales, con ecografía tiroidea sin hallazgos. Presentaba a su vez SHBG elevada: 350,20 nmol/L (VN: 13,50-71,40). Se realizó electrocardiograma, ecocardiografía y exploración nutricional previa al inicio del tratamiento con análogo de hormona tiroidea.

Según la recomendación de expertos y siguiendo un protocolo nacional se inició tratamiento con 3,3',5-ácido triyodotiroacético (Triac). En el momento del inicio, a la edad de 19 meses, presentaba una antropometría con longitud 84,5 cm (0,24 SDS) y peso 9,42 kg (-2.03 SDS)¹³. El objetivo que se pretende alcanzar con este tratamiento es disminuir en la medida de lo posible tanto la sintomatología del hipertiroidismo periférico, como la repercusión del déficit en el desarrollo del sistema nervioso central. El inicio del tratamiento con Triac en este paciente es de fecha reciente, y no es posible evaluar todavía la respuesta al mismo.

Discusión

Actualmente se cuantifican alrededor de 320 casos diagnosticados de SAHD descritos en la literatura⁶. Aunque la prevalencia es desconocida⁷, la estimación que se realiza es 1/70.000 varones y el 1,4% de los varones con discapacidad intelectual de etiología descono-

cida¹². Hasta un 4% de los síndromes de discapacidad intelectual ligados al cromosoma X podrían asociar mutaciones de *SLC16A2*^{2,6}.

El diagnóstico de confirmación de esta entidad es genético, demostrando la presencia de alteración en el gen *SLC16A2*. No obstante, ante un varón que presenta clínica compatible el diagnóstico puede ser orientado con un perfil tiroideo^{2,7,9,12}. En nuestro caso, inicialmente no se detecta alteración de perfil tiroideo debido a que el perfil metabólico solicitado ante sospecha de enfermedad neuromuscular no incluía la determinación de T3 libre. Posteriormente, tras el hallazgo genético, se repite el perfil tiroideo solicitando niveles de T3 libre que estaban alterados. Es probable que si esta determinación hubiese sido añadida inicialmente el proceso diagnóstico habría sido más precoz. Es por este motivo por el que actualmente se ha incluido en nuestro hospital la determinación de T3 libre en el estudio del niño con posible patología de la unidad neuromuscular, junto con todas las pruebas realizadas en nuestro caso.

La mayoría de estos niños afectados de SAHD nacen a término, con peso, longitud y perímetro cefálico dentro de la normalidad y por mecanismos no bien conocidos no muestran signos de hipotiroidismo congénito². La normalidad o discreta elevación de los niveles iniciales de TSH hace que el cribado neonatal basado en la TSH no permita su detección precoz, por lo que es importante la sospecha clínica¹. La hipotonía comienza a manifestarse en los primeros 6 meses de vida, muchos ni siquiera alcanzan sostén cefálico y algunos son incapaces de mover sus extremidades. La mayoría no consiguen sedestación. Algunos pueden caminar, excepcionalmente antes de los 3 años, a expensas de una marcha atáxica que requiere apoyo^{1,2,5,9}. La hipotonía, que está presente en el 100% de los casos¹¹, es principalmente axial y evoluciona hacia una tetraparesia espástica. Muchos muestran síntomas extrapiramidales. Los pacientes menos afectados, que mantienen función motora voluntaria, padecen síntomas cerebelosos como ataxia, temblor intencional y dismetría^{1,9,12}. Además, pueden aparecer crisis epilépticas^{1,7}, problemas de deglución, de alimentación y disartria o, con frecuencia, no desarrollar lenguaje^{1,2,5}.

Tal y como se describe en la literatura, en nuestro paciente no se detectan alteraciones antropométricas al nacimiento ni hallazgos de hipotiroidismo en el cribado neonatal. La clínica neurológica progresiva que presenta es típica del cuadro descrito, consecuencia de la alteración del desarrollo cerebral por un déficit de hormonas tiroideas a este nivel.

Aunque la deficiencia de MCT8 resulta en un estado de hipotiroidismo cerebral con anomalías en la diferenciación neuronal, mielinización y sinaptogénesis, otros tejidos están en un estado de hipertiroidismo, tal

como indica la presentación clínica en algunos pacientes (tabla 1)^{1,2,6,8}.

A causa de las alteraciones en la mecánica orofaríngea y/o por el estado hipermetabólico consecuencia del hipertiroidismo periférico, a medida que avanza el tiempo se produce retraso ponderoestatural y disminución de masa muscular^{1,2,5,9}. En este contexto, se objetivó un aumento de la hormona SHBG, consecuencia del hipertiroidismo a nivel hepático. En cuanto al fenotipo, se han documentado con mayor frecuencia cara alargada, orejas grandes y ahuecadas, malformaciones torácicas y facies miopática. Algunos desarrollan microcefalia con el tiempo¹².

Como las hormonas tiroideas intervienen en la mielinización, el SAHD presenta alteración de la misma, aunque algunos autores defienden un retraso de la misma y otros una hipomielinización^{1,2,6}. Por este motivo, este cuadro se ha relacionado clásicamente con la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, que es una leucodistrofia ligada al cromosoma X que produce retraso psicomotor, hipotonía, espasticidad y nistagmo^{1,9}.

El manejo de estos pacientes debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que proporcione atención y seguimiento a todas las posibles alteraciones: pérdida ponderal, dificultades en la alimentación, hipotonía, retraso psicomotor, espasticidad, trastornos del movimiento extrapiramidal, epilepsia, etc.⁷, además del control de los niveles hormonales.

El pronóstico está determinado principalmente por las infecciones recurrentes, la disfagia y las manifestaciones ortopédicas (cifoescoliosis, luxación de cadera, desmineralización ósea)^{5,12}. La neumonía aspirativa y la muerte súbita son las causas más frecuentes de muerte, aunque algunos superan los 70 años^{5,9}.

Se está investigando diferentes opciones de tratamiento, aunque la única con aplicación clínica actualmente son los análogos de la hormona tiroidea: Triac (3,3',5-ácido triyodotiroacético). Esta terapia, análoga a la hormona T3 libre, implica moléculas que consiguen la entrada en las células dependientes de MCT8 por medio de un transportador alternativo. Una vez en el interior celular, estos análogos se unen al receptor nuclear de la hormona para poder realizar su función fisiológica^{2,5,6,9}. En humanos, los análogos mejoran la sintomatología general de hipertiroidismo. Sin embargo, sólo se ha reportado una ligera mejoría en los niños menores de 3 años en cuanto a la discapacidad intelectual y la afectación motora^{2,5,9}. Las hormonas tiroideas tienden a recuperar sus valores normales hacia los primeros 12 meses⁹.

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley o déficit de transportador MCT8 debe plantearse en el estudio del lactante masculino con hipotonía y debilidad sin causa determinada. El diagnóstico se orienta con un perfil tiroideo que incluya la hormona T3 libre, dado que pre-

senta un perfil tiroideo característico con disminución de T4, aumento de T3 libre y niveles normales o ligeramente elevados de TSH. La implementación del exoma a tríos, permite establecer en este caso un diagnóstico de certeza de forma precoz.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- López-Marín L, Martín-Belinchón M, Gutiérrez-Solana LG, Morte-Molina B, Duat-Rodríguez A, Bernal J. Deficiencia del transportador celular de hormona tiroidea MCT8: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2013; 56:615-22.
- Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Heuer H, Visser WE. Thyroid Hormone Transporters. *Endocr Rev*. 2020; 41: 146-201. doi: 10.1210/edrv/bnz008.
- Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm*. 2005; 71:95-122. doi: 10.1016/S0083-6729(05)71004-9.
- Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorders of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31:241-253. doi: 10.1016/j.beem.2017.05.001.
- Grijota-Martínez C, Báñez-López S, Gómez-Andrés D, Guadaño-Ferraz A. MCT8 Deficiency: The Road to Therapies for a Rare Disease. *Front Neurosci*. 2020; 14:380. doi: 10.3389/fnins.2020.00380.
- Vancamp P, Demeneix BA, Remaud S. Monocarboxylate Transporter 8 Deficiency: Delayed or Permanent Hypomyelination? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:283. doi: 10.3389/fendo.2020.00283.
- Sarret C, Oliver Petit I, Tonduti D. Allan-Herndon-Dudley Syndrome. 2010 [updated 2020 Jan]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- Krude H, Biebermann H, Schuelke M, Müller TD, Tschöp M. Allan-Herndon-Dudley-Syndrome: Considerations about the Brain Phenotype with Implications for Treatment Strategies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020; 128:414-422. doi: 10.1055/a-1108-1456.
- Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, et al. Effectiveness and safety of the triiodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(9):695-706. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30155-X.
- Morte B, Ceballos A, Diez D, et al. Thyroid hormone-regulated mouse cerebral cortex genes are differentially dependent on the source of the hormone: a study in monocarboxylate transporter-8- and deiodinase-2-deficient mice. *Endocrinology*. 2010; 151(5):2381-7. doi: 10.1210/en.2009-0944.
- Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(4):185-96. doi: 10.1016/j.endonu.2011.02.001.
- Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, Touraine R, Rodriguez D, Curie A, Perreton N, Des Portes V, Sarret C; RMLX/AHDS Study Group. Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC16A2 mutations. *Dev Med Child Neurol*. 2019; 61(12):1439-1447. doi: 10.1111/dmcn.14332.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008: Parte II. Valores de talla, peso, índice de masa corporal en 32.064 sujetos (16.607 varones, 15.457 mujeres) desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68:552-69. doi: 10.1157/13123287.