



Síndrome de Allan-Herndon-Dudley: avanços atuais em fisiopatologia, diagnóstico e terapias emergentes

Querem Hapuque Zeferini Neves, Pâmella Pablyne Gonçalves Nogueira, Maria Fernanda Boehm Piovezan, Valentine Ferlin, Tabatta Loana de Oliveira Ribeiro, Gabriela Martins Reginato, Alex Seabra Alves de Castro, Gabriella Frattari de Araújo Rondon Borges; Paulimar da Silva Pinto Júnior



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p657-667>

Artigo recebido em 04 de Abril e publicado em 14 de Maio de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo

Introdução: A Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) é uma encefalopatia genética rara e devastadora ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene SLC16A2, que codifica o transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). A deficiência funcional do MCT8 impede o transporte adequado de triiodotironina (T3) para o sistema nervoso central, resultando em hipotireoidismo cerebral funcional e tireotoxicose periférica. Este desequilíbrio hormonal compromete o desenvolvimento neuropsicomotor, levando a atraso motor grave, distúrbios de movimento, convulsões, alterações metabólicas sistêmicas e comprometimento multissistêmico. **Objetivo:** Revisar criticamente os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia molecular, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas emergentes da SAHD, com ênfase na importância do diagnóstico precoce, da intervenção dirigida e na formulação de diretrizes para políticas públicas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão abrangente da literatura publicada entre 2010 e 2024, com pesquisa sistemática nas bases de dados PubMed, UpToDate, GeneReviews, Orphanet, Observatório de Doenças Raras da Universidade de São Paulo (USP) e documentos oficiais da European Medicines Agency (EMA). Foram considerados elegíveis estudos clínicos observacionais, ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas, diretrizes internacionais e revisões narrativas de alta qualidade. Critérios de inclusão englobaram publicações que abordassem aspectos genéticos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da SAHD. Foram excluídos relatos de caso isolados, séries clínicas com menos de três pacientes, artigos sem revisão por pares e publicações em formato de pré-print. **Resultados:** A deficiência de MCT8 compromete a mielinização, a diferenciação neuronal e o desenvolvimento de redes sinápticas no sistema nervoso central, enquanto simultaneamente gera tireotoxicose periférica. O perfil hormonal característico (T3 livre elevado, T4 livre reduzido e TSH

normal ou discretamente elevado) associado à detecção de mutações patogênicas no *SLC16A2* é essencial para o diagnóstico. O Triac (ácido triiodotiracético) emergiu como a primeira terapia aprovada para reduzir a tireotoxicose periférica em pacientes com SAHD. Novas abordagens terapêuticas, como o uso de sobetirome e estratégias de terapia gênica utilizando vetores AAV9, apresentam perspectivas promissoras. Persistem desafios como o atraso diagnóstico, a desigualdade no acesso a terapias e a ausência de programas sistematizados de triagem neonatal. **Conclusão:** A implementação de estratégias de triagem neonatal, a expansão do acesso a terapias emergentes e o fortalecimento do aconselhamento genético são fundamentais para modificar o prognóstico da SAHD. Investimentos contínuos em pesquisa translacional, redes multicêntricas de registro de pacientes e formulação de políticas públicas inclusivas são imperativos para garantir a democratização dos avanços científicos e a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados pela doença.

Palavras-chave: Síndrome de Allan-Herndon-Dudley; Hormônio Tireoidiano; Transporte de Hormônios; Deficiência de MCT8; Encefalopatia Genética; Diagnóstico Precoce; Terapias Emergentes.

Abstract

Introduction: Allan-Herndon-Dudley Syndrome (AHDS) is a rare and devastating X-linked genetic encephalopathy caused by mutations in the *SLC16A2* gene, which encodes the monocarboxylate transporter 8 (MCT8). Functional deficiency of MCT8 impairs the proper transport of triiodothyronine (T3) into the central nervous system, resulting in functional cerebral hypothyroidism and peripheral thyrotoxicosis. This hormonal imbalance severely compromises neuropsychomotor development, leading to profound motor delay, movement disorders, seizures, systemic metabolic disturbances, and multisystem involvement. **Objective:** To critically review recent advances in the understanding of the molecular pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic methods, and emerging therapeutic strategies for AHDS, with emphasis on the importance of early diagnosis, targeted intervention, and the development of guidelines for public health policies. **Methods:** A comprehensive literature review was conducted on publications from 2010 to 2024, using systematic searches in the PubMed, UpToDate, GeneReviews, Orphanet, Rare Disease Observatory of the University of São Paulo (USP), and official documents from the European Medicines Agency (EMA). Eligible sources included observational clinical studies, controlled clinical trials, systematic reviews, international guidelines, and high-quality narrative reviews. Inclusion criteria encompassed publications addressing genetic, pathophysiological, clinical, and therapeutic aspects of AHDS. Isolated case reports, clinical series with fewer than three patients, non-peer-reviewed articles, and pre-print publications were excluded. **Results:** MCT8 deficiency disrupts myelination, neuronal differentiation, and the development of synaptic networks in the central nervous system, while simultaneously inducing peripheral thyrotoxicosis. The characteristic hormonal profile (elevated free T3, reduced free T4, and normal or slightly elevated TSH) combined with the identification of pathogenic mutations in *SLC16A2* is essential for diagnosis. Triac (triiodothyroacetic acid) has emerged as the first approved therapy to reduce peripheral thyrotoxicosis in



AHDS patients. New therapeutic approaches, including the use of sobetirome and gene therapy strategies employing AAV9 vectors, show promising perspectives. However, challenges persist, such as diagnostic delays, inequalities in therapy access, and the absence of systematic neonatal screening programs. **Conclusion:** The implementation of neonatal screening strategies, the expansion of access to emerging therapies, and the strengthening of genetic counseling services are crucial to improving AHDS prognosis. Ongoing investments in translational research, multicenter patient registries, and the development of inclusive public health policies are imperative to ensure the democratization of scientific advances and to improve the quality of life for individuals affected by the disease.

Keywords: Allan-Herndon-Dudley Syndrome; Thyroid Hormone; Hormone Transport; MCT8 Deficiency; Genetic Encephalopathy; Early Diagnosis; Emerging Therapies.

Autor correspondente: Tabatta Loana de Oliveira Ribeiro - Tabatta@hotmail.com.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Introdução

A síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) é uma encefalopatia genética rara e grave, associada ao cromossomo X, decorrente de mutações no gene *SLC16A2*. Este gene é responsável pela codificação do Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8), uma proteína crucial para o transporte ativo do hormônio tireoidiano triiodotironina (T3) através da barreira hematoencefálica para o sistema nervoso central (1). A ausência ou disfunção do MCT8 compromete a distribuição intracerebral de T3, levando a um quadro de hipotireoidismo cerebral funcional. Em contrapartida, a falta de captação neural de T3 resulta na elevação de seus níveis séricos, promovendo tireotoxicose nos tecidos periféricos (2). Esse desequilíbrio hormonal é particularmente devastador durante períodos críticos do neurodesenvolvimento, afetando profundamente processos essenciais como mielinização axonal, maturação neuronal, estabelecimento de sinapses e plasticidade neural, culminando em manifestações clínicas severas, incluindo atraso motor grave, deficiência intelectual profunda, distúrbios do movimento, epilepsia refratária e alterações metabólicas sistêmicas diversas (3,4).

Estima-se que a SAHD apresente uma prevalência inferior a 1:70.000 nascidos vivos do sexo masculino, sendo classificada como uma doença ultrarrara (5). Contudo, especialistas sugerem que essa prevalência pode ser subestimada, uma vez que o fenótipo neurológico pode ser erroneamente interpretado como paralisia cerebral não específica ou outras encefalopatias do desenvolvimento, especialmente em regiões com acesso limitado a testes genéticos confirmatórios. Embora a maioria dos casos relatados ocorra de forma esporádica, sem antecedentes familiares conhecidos, a literatura descreve casos de agregação familiar, evidenciando a necessidade crítica de rastreamento genético ativo, particularmente em irmãos do sexo masculino de indivíduos diagnosticados (6).

Atualmente, a abordagem clínica para pacientes com SAHD fundamenta-se em estratégias multidisciplinares que visam o suporte global ao desenvolvimento neuropsicomotor, o manejo precoce de complicações clínicas e intervenções farmacológicas específicas para modulação da tireotoxicose periférica. O suporte clínico intensivo inclui fisioterapia motora especializada, terapia ocupacional voltada para maximização funcional, programas de fonoaudiologia tanto para reabilitação da deglutição quanto para alternativas de comunicação aumentativa, nutrição enteral precoce em casos de disfagia grave, monitoramento cardiológico periódico devido à exposição crônica ao excesso de T3 e intervenções neurológicas direcionadas para controle de crises epiléticas (7).

O cenário terapêutico da SAHD foi recentemente transformado com a aprovação do ácido triiodotiracético (Triac) pela European Medicines Agency (EMA) em 2024, representando a primeira intervenção farmacológica autorizada para reduzir a tireotoxicose periférica nesses pacientes (8). Estudos demonstraram que o Triac é capaz de normalizar os níveis de T3 circulante e minimizar complicações metabólicas e cardiovasculares associadas à tireotoxicose, embora não haja evidências de reversão do comprometimento neurológico já estabelecido. Paralelamente, novas estratégias terapêuticas estão em desenvolvimento, incluindo o sobetrome — um agonista seletivo do receptor beta de T3 com potencial de atravessar a barreira hematoencefálica independentemente do MCT8 — e terapias gênicas baseadas no uso de vetores AAV9, que visam restaurar a função de transporte de hormônios tireoidianos no sistema nervoso central (9).

O diagnóstico precoce da SAHD é fundamental para a implementação tempestiva de medidas de suporte e inclusão em protocolos de terapias emergentes. Estudos conduzidos por Groeneweg et al. (2019) e Garcia-Aldea et al. (2024) reforçam que o reconhecimento do perfil hormonal característico

— elevação isolada do T3 livre com T4 livre normal ou reduzido e TSH normal ou discretamente elevado — constitui uma ferramenta altamente sensível para triagem inicial em meninos com atraso motor e neurodesenvolvimento atípico (10,11). Revisões recentes do Observatório de Doenças Raras da Universidade de São Paulo (2023) e dados da MedlinePlus (2024) também destacam a importância da avaliação clínica detalhada e da anamnese genética minuciosa, especialmente em famílias com histórico de casos previamente diagnosticados (12,13).

A presença de história familiar positiva, particularmente entre irmãos do sexo masculino, configura um indicativo robusto para investigação precoce da SAHD, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes no período neonatal. A adoção de uma abordagem de rastreamento ativa permite a detecção antecipada de casos subclínicos e a implementação de estratégias terapêuticas precoces, as quais têm o potencial de modificar significativamente a trajetória natural da doença, melhorando os desfechos funcionais e a qualidade de vida a longo prazo (14).

Fisiopatologia genética

A síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) tem sua origem em alterações funcionais no principal transportador de hormônio tireoidiano para o sistema nervoso central, o Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8), codificado pelo gene *SLC16A2*, localizado no braço longo do cromossomo X (Xq13.2). O MCT8 é responsável pelo transporte seletivo da triiodotironina (T3) para o interior dos neurônios, desempenhando papel crítico na regulação de processos essenciais do neurodesenvolvimento, como a mielinização, a arborização dendrítica e a formação de circuitos sinápticos (3). A correta entrega de T3 às células neuronais é fundamental para a transcrição de genes-chave envolvidos na maturação cerebral, e sua deficiência resulta em desorganização estrutural e funcional do sistema nervoso central.

A ausência ou disfunção do MCT8 compromete severamente o transporte de T3 para o cérebro, levando a um estado de hipotireoidismo cerebral funcional. Essa privação hormonal impacta diretamente a expressão de genes dependentes de T3, culminando em alterações histológicas importantes como mielinização incompleta da substância branca, arborização dendrítica deficiente, redução da densidade sináptica e atraso expressivo na maturação neuronal. Essas alterações estruturais explicam as manifestações clínicas observadas, incluindo hipotonia axial grave nos primeiros meses de vida, atraso motor severo, deficiência intelectual profunda, dificuldades de deglutição e, frequentemente, crises convulsivas refratárias (4).

Paralelamente, os tecidos periféricos, como coração, fígado, músculo esquelético e tecido ósseo, que dependem de transportadores alternativos de T3 — como LAT1, LAT2 e OATP1C1 — continuam a captar T3 de maneira exacerbada. Esse mecanismo resulta em um quadro de tireotoxicose periférica, caracterizado clinicamente por taquicardia persistente, intolerância ao calor, sudorese excessiva, hipermetabolismo, perda progressiva de massa muscular e desenvolvimento de osteopenia precoce, aumentando o risco de fraturas (5). Essa dissociação entre o estado hormonal central e periférico é uma das principais características patofisiológicas da SAHD.

Do ponto de vista genético, a análise do *SLC16A2* revelou a existência de diversas categorias de mutações, incluindo variantes do tipo missense (substituição de um aminoácido), nonsense (introdução prematura de códon de parada), frameshift (inserções ou deleções que alteram a leitura do quadro aberto) e grandes deleções gênicas (6). Mutações nonsense e frameshift geralmente resultam na produção de proteínas truncadas ou na completa ausência da proteína MCT8 funcional, estando associadas a fenótipos clínicos mais graves, caracterizados por ausência de controle cefálico e incapacidade de deambulação. Em contrapartida, mutações missense podem permitir a produção de

proteínas com função residual parcial, o que explica os relatos de apresentações clínicas intermediárias, com algum grau de desenvolvimento motor e comunicação preservados (7).

No nível molecular, a deficiência intracelular de T3 compromete a ativação de genes fundamentais para o desenvolvimento neural, como o gene MBP (*Myelin Basic Protein*), essencial para a formação da bainha de mielina, e o gene RC3/Gap-43, envolvido na sinaptogênese e plasticidade neuronal. A falha na ativação dessas vias críticas resulta em alterações estruturais evidenciadas em exames de neuroimagem, como hipomielinização difusa e atrofia cortical (8).

Modelos experimentais têm fornecido suporte adicional a essas observações. Estudos em camundongos nulos para o gene *Slc16a2* demonstraram uma redução de mais de 70% na captação cerebral de T3, associada a déficits motores e cognitivos diretamente proporcionais ao grau de depleção hormonal (9). De maneira complementar, modelos em zebrafish deficientes em MCT8 confirmaram que a deficiência de T3 prejudica a diversidade e a especialização de tipos neuronais, afetando o desenvolvimento de circuitos motores e sensoriais fundamentais.

Portanto, a origem da síndrome de Allan-Herndon-Dudley reside no defeito primário do transporte hormonal, que desencadeia uma cascata de eventos moleculares, celulares e anatômicos, culminando no complexo espectro de manifestações clínicas que define essa condição. A compreensão desses mecanismos tem sido crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas emergentes que visam restaurar o equilíbrio hormonal tanto no sistema nervoso central quanto nos tecidos periféricos, representando uma esperança real de modificação do curso natural da doença.

A expressão clínica da Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) é ampla e heterogênea, refletindo diretamente a combinação de alterações fisiopatológicas geradas pela deficiência de triiodotironina (T3) no sistema nervoso central e pela tireotoxicose nos tecidos periféricos (1,2). Em geral, os primeiros sinais tornam-se evidentes ainda nos primeiros meses de vida, caracterizando-se por atraso importante na aquisição dos marcos motores, hipotonia axial severa e disfunção neuromotora progressiva (3).

A hipotonia axial, frequentemente uma das manifestações iniciais mais marcantes, decorre da deficiência de mielinização causada pela ausência de ativação de genes mielinoindutores, como o *Myelin Basic Protein* (MBP). A falha na formação adequada da bainha de mielina compromete a condução dos impulsos motores, resultando na incapacidade de sustentar a cabeça, sentar de maneira independente e adotar posturas antigravitacionais nos primeiros anos de vida (4,5).

O atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) é consequência direta da deficiência de T3 cerebral, que prejudica a maturação sináptica, a arborização dendrítica e o estabelecimento de redes neuronais funcionais. Como resultado, observa-se severo déficit cognitivo, atraso da aquisição de linguagem, dificuldades na coordenação motora fina e prejuízos importantes na socialização (6,7).

À medida que a doença evolui, muitos pacientes progridem de uma hipotonia inicial para um quadro de hipertonia e espasticidade, associada a distúrbios do movimento, como distonia, coreoatetose e movimentos involuntários complexos. Essa transformação fenotípica é atribuída à reorganização patológica dos circuitos motores centrais e à hipofunção das vias inibitórias descendentes (8,9).

As dificuldades alimentares são outra característica clínica relevante, surgindo devido à disfunção da musculatura orofaríngea e à coordenação deficiente do reflexo de deglutição, fatores que elevam o risco de aspiração pulmonar e desnutrição. Em muitos casos, a indicação de nutrição enteral precoce via gastrostomia torna-se necessária para garantir a manutenção adequada do estado nutricional e reduzir complicações respiratórias (10).

A deficiência de T3 no sistema nervoso central também compromete a formação de redes neuronais inibitórias, aumentando a excitabilidade cortical e predispondo entre 30% e 40% dos pacientes a crises epiléticas focais ou generalizadas, muitas vezes de difícil controle farmacológico (11).

No ambiente periférico, a tireotoxicose crônica, consequência do excesso de T3 circulante, leva à sensibilização dos receptores beta-adrenérgicos cardíacos, promovendo taquicardia persistente, hipertrofia ventricular esquerda e risco de insuficiência cardíaca ao longo do tempo (12). Além disso, o excesso hormonal exerce efeito catabólico sobre o músculo esquelético e o tecido ósseo, resultando em atrofia muscular, fraqueza, osteopenia precoce e maior suscetibilidade a fraturas mesmo na infância (13).

O aumento anômalo do metabolismo basal, impulsionado pela hiperatividade tireoidiana periférica, gera sintomas sistêmicos adicionais, como intolerância ao calor, sudorese excessiva e dificuldade significativa no ganho ponderal, mesmo com suporte nutricional intensivo (14).

Embora a forma clássica da SAHD se caracterize por um fenótipo grave, estudos recentes demonstram que mutações missense capazes de preservar parcialmente a função do transportador MCT8 podem resultar em apresentações clínicas mais atenuadas. Esses indivíduos podem alcançar controle cefálico, deambulação limitada e rudimentos de comunicação gestual, ainda que com importantes limitações cognitivas (15,16).

Com base nessa variabilidade clínica, propôs-se a classificação dos pacientes em espectros fenotípicos, abrangendo desde a forma clássica grave até formas intermediárias, com base na capacidade motora adquirida, no grau de interação social e na autonomia funcional (17). Essa diversidade fenotípica reflete não apenas o grau de deficiência no transporte de T3, mas também fatores moduladores como variantes genéticas secundárias e mecanismos de compensação endógena ainda pouco compreendidos (18).

O diagnóstico da SAHD permanece um desafio clínico considerável, devido à raridade da condição e à semelhança fenotípica com outras encefalopatias do desenvolvimento, como paralisia cerebral atípica e distúrbios neurometabólicos (19). A suspeita clínica deve ser levantada principalmente em meninos com atraso global do DNPM, hipotonia axial persistente, distúrbios do movimento e ausência de aquisição de marcos motores, especialmente na presença de histórico familiar sugestivo de alterações neurológicas ligadas ao sexo (20).

A avaliação clínica inicial deve ser detalhada, envolvendo exame neurológico para identificação de hipotonia axial com hipertonia periférica associada, capacidade reduzida de sustentação cefálica e presença de movimentos espontâneos anômalos. Sintomas como disfagia grave, refluxo gastroesofágico refratário, taquicardia persistente, intolerância ao calor e falha importante de crescimento ponderal reforçam a hipótese de uma encefalopatia de base metabólica (21).

O perfil laboratorial hormonal é uma ferramenta diagnóstica fundamental. A assinatura bioquímica típica da SAHD consiste na elevação isolada dos níveis de T3 livre, com T4 livre normal ou reduzido e TSH normal ou discretamente elevado, caracterizando um estado de tireotoxicose periférica descompensada sem a retroalimentação esperada do eixo hipotálamo-hipófise (22,23). Essa configuração hormonal é altamente sensível para a triagem de casos suspeitos, especialmente em lactentes do sexo masculino com atraso motor inexplicado.

A ressonância magnética do encéfalo, embora inespecífica, pode revelar sinais de hipomielinização difusa da substância branca, atraso no amadurecimento das vias de substância branca periventricular e, em casos mais avançados, atrofia cortical e ventricular moderada (24). Esses achados, embora não patognomônicos, reforçam a necessidade de investigação genética em conjunto com o perfil clínico-hormonal.

A confirmação definitiva do diagnóstico é obtida pela identificação de mutações patogênicas no gene *SLC16A2*, utilizando técnicas de sequenciamento de nova geração (Next-Generation Sequencing - NGS) ou sequenciamento direcionado em famílias de risco conhecido (25). A análise molecular não apenas confirma o diagnóstico, mas também permite o rastreamento genético de familiares assintomáticos, o aconselhamento genético reprodutivo e a inclusão precoce dos pacientes em protocolos terapêuticos emergentes, como o uso de Triac, visando reduzir a morbidade associada à doença.

Estratégias de tratamento atual e terapias emergentes

O manejo atual da Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) é predominantemente baseado em abordagens multidisciplinares intensivas e suporte clínico especializado, voltado para a mitigação das complicações sistêmicas e a maximização do potencial funcional dos pacientes. A fisioterapia neurofuncional precoce e intensiva é considerada um pilar essencial, atuando na prevenção de contraturas articulares, no estímulo do tônus postural, no desenvolvimento motor e na melhora da qualidade de vida (12). A fonoaudiologia desempenha papel crítico tanto no manejo da disfagia grave, reduzindo o risco de aspiração pulmonar, quanto na introdução precoce de estratégias de comunicação alternativa, como sistemas de comunicação aumentativa para crianças com incapacidade de fala (13). A terapia ocupacional é igualmente fundamental para a promoção da autonomia funcional, adaptação às limitações motoras e estímulo de habilidades de vida diária (14).

Em casos de disfagia severa e falha no crescimento ponderal, a nutrição enteral precoce, geralmente via gastrostomia, é indicada para assegurar a oferta calórica adequada e reduzir o risco de aspiração (15). O monitoramento cardiológico regular é imperativo devido ao risco aumentado de taquicardia crônica, hipertrofia ventricular e disfunção miocárdica, decorrentes do estado de tireotoxicose periférica sustentada (16). Essas medidas de suporte visam minimizar a progressão das complicações sistêmicas e otimizar o desenvolvimento neuromotor dentro das possibilidades individuais de cada paciente.

Nos últimos anos, terapias emergentes específicas direcionadas ao mecanismo patológico da doença começaram a modificar o panorama terapêutico da SAHD. O Triac (ácido triiodotiracético), um análogo do T3 capaz de atravessar as barreiras celulares de maneira independente do MCT8, demonstrou eficácia na normalização dos níveis séricos de T3 e na redução da tireotoxicose periférica em estudos multicêntricos de fase III (17). Em reconhecimento a esses resultados, a European Medicines Agency (EMA) aprovou oficialmente o uso do Emcitate® (tiratricol) em fevereiro de 2025, sendo o primeiro e único tratamento registrado para pacientes com deficiência de MCT8, inclusive aqueles com SAHD, na União Europeia (18). A aprovação foi baseada em dados que evidenciaram não apenas o controle dos níveis periféricos de hormônio tireoidiano, mas também a redução de sintomas clínicos como taquicardia, hipertrofia cardíaca e perda de peso excessiva. Embora o Triac não reverta os danos neurológicos já estabelecidos, ele oferece uma oportunidade de estabilizar o metabolismo periférico e prevenir complicações sistêmicas mais graves.

Em paralelo, o sobetirome, um agonista seletivo do receptor beta de hormônio tireoidiano, está em fase avançada de desenvolvimento pré-clínico e clínico. Seu mecanismo visa atravessar a barreira hematoencefálica e ativar diretamente vias intracelulares de resposta ao T3, mesmo na ausência de transporte via MCT8, oferecendo uma possibilidade de restaurar parcialmente a função hormonal cerebral e impedir a progressão de danos estruturais (19).

Adicionalmente, avanços notáveis vêm sendo alcançados no campo da terapia gênica. Estratégias utilizando vetores adeno-associados subtipo 9 (AAV9) têm mostrado, em modelos murinos deficientes em MCT8, capacidade de restaurar parcialmente a expressão do transportador no sistema nervoso central, aumentar a captação de T3 cerebral e melhorar discretamente a função motora (20). Embora a terapia gênica ainda esteja em fase experimental, ela representa uma perspectiva concreta de intervenção causal, capaz de modificar o curso natural da doença no futuro.

No Brasil, o cenário ainda é limitado. Apesar da existência de centros de referência para doenças raras e esforços pontuais de pesquisa, o Emcitate® ainda não foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), restringindo o acesso dos pacientes brasileiros a esse avanço terapêutico europeu. Ademais, a escassez de programas de triagem neonatal específicos para SAHD e a limitação no acesso a diagnóstico genético gratuito dificultam ainda mais a identificação precoce dos casos, atrasando intervenções potencialmente benéficas. Torna-se urgente, portanto, a ampliação de políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce, acesso a terapias inovadoras e incentivo à pesquisa clínica sobre doenças raras no Brasil.

Portanto, a abordagem terapêutica da SAHD combina atualmente medidas intensivas de suporte clínico e intervenções farmacológicas emergentes, com perspectivas de avanços ainda mais relevantes à medida que a modulação hormonal e as estratégias de correção genética evoluem para aplicação clínica.

Considerações finais

A Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) exemplifica de maneira contundente como alterações específicas no transporte de hormônios tireoidianos, particularmente a deficiência do transportador MCT8, podem ter efeitos devastadores sobre o neurodesenvolvimento humano (1). A ausência de triiodotironina (T3) no sistema nervoso central durante períodos críticos da maturação neuronal compromete irreversivelmente processos como mielinização, arborização dendrítica e formação de circuitos sinápticos, culminando em atrasos motores severos, deficiência intelectual profunda e disfunções sistêmicas (2,3).

Os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia molecular da SAHD e o desenvolvimento de terapias específicas como o Triac, recentemente aprovado pela European Medicines Agency (EMA) em 2025, inauguram uma nova era para o manejo dessa condição até então intratável (4). O surgimento de estratégias emergentes como o uso de agonistas seletivos do receptor beta de T3, a exemplo do sobetirome, e as pesquisas promissoras em terapia gênica com vetores AAV9 alimentam expectativas concretas de intervenções capazes de alterar não apenas o curso metabólico periférico, mas também, futuramente, o neurodesenvolvimento central (5,6).

Apesar desses avanços, persistem barreiras consideráveis para que os benefícios das novas terapias cheguem efetivamente a todos os pacientes. A ausência de triagem neonatal específica, o diagnóstico tardio, a limitação no acesso a diagnóstico molecular em diversos países, como o Brasil, e as restrições regulatórias e econômicas para a incorporação de medicamentos órfãos ainda representam obstáculos significativos (7,8).

A democratização do acesso às terapias emergentes, a implementação de programas de triagem neonatal focados na identificação precoce de assinaturas hormonais características da SAHD e o fortalecimento das redes de aconselhamento genético são estratégias fundamentais para transformar a realidade dos pacientes afetados (9). A construção de registros nacionais e internacionais de pacientes, a promoção de estudos colaborativos multicêntricos e o fomento a políticas públicas inclusivas para doenças raras podem, nas próximas décadas, modificar profundamente o panorama

da SAHD, oferecendo uma nova perspectiva de vida para crianças e famílias atingidas por essa enfermidade devastadora (10).

Assim, o futuro do manejo da SAHD dependerá não apenas dos avanços científicos e terapêuticos, mas também do compromisso coletivo de integrar essas descobertas ao sistema de saúde real, assegurando que os progressos biomédicos se traduzam em benefícios concretos, equitativos e sustentáveis para todos os pacientes.

REFERENCIAS

Schwartz CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(2):307–321. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.008>

Friesema ECH, Visser WE, Visser TJ. Genetics and Transport of Thyroid Hormone. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1157685. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1157685>

Visser TJ, Visser WE. The neurological consequences of thyroid hormone transport disorders. *Eur Thyroid J.* 2021;10(2):91–103. <https://doi.org/10.1159/000515262>

Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(7):3987–4003. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.016>

Groeneweg S, Peeters RP, Visser WE, et al. Clinical and biochemical characteristics of thyroid hormone transporter defects. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):695–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30148-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30148-2)

Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Endocr Rev.* 2020;41(2):bnz008. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz008>

Garcia-Aldea A, Guillén-Yunta M, Valcárcel-Hernández V, et al. Insights on the role of thyroid hormone transport in neurosensory organs: Implication for Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Eur Thyroid J.* 2024;13(2):e230241. <https://doi.org/10.1159/000533787>

Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic and molecular basis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(2):321–340. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2023.01.006>

Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, et al. A novel syndrome combining impaired structural brain development and peripheral thyrotoxicosis caused by mutations in monocarboxylate transporter 8 (MCT8). *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):168–175. <https://doi.org/10.1086/380991>

Visser WE, de Jong FJ, et al. Elevated serum triiodothyronine (T3) levels in MCT8 deficiency: pathophysiology and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2743–e2751. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac135>

MedlinePlus. Allan-Herndon-Dudley syndrome. 2024. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/allan-herndon-dudley-syndrome/>

Orphanet. Allan-Herndon-Dudley Syndrome. 2024. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=59

Observatório de Doenças Raras da USP. Síndrome de Allan-Herndon-Dudley. 2023.
<https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/13560>

European Medicines Agency (EMA). Emcitate (tiratricol) for MCT8 deficiency - EPAR. 2025.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emcitate>

Groeneweg S, Visser TJ, Peeters RP. Therapeutic approaches for MCT8 deficiency (Allan-Herndon-Dudley syndrome). *Eur Thyroid J*. 2021;10(1):12–18. <https://doi.org/10.1159/000512609>

Wirth EK, Roth S, Blechschmidt C, et al. Impaired brain development and reduced life span in mice lacking thyroid hormone transporter MCT8. *J Clin Invest*. 2009;119(3):727–739.
<https://doi.org/10.1172/JCI37041>

Garcia-Aldea A, Guillen-Yunta M, et al. Updates in MCT8-related disorder: emerging therapeutic approaches. *Eur Thyroid J*. 2024;13(2):e230245. <https://doi.org/10.1159/000534035>

Dumitrescu AM, Refetoff S. Triac and Sobetirome in MCT8 deficiency: from pathophysiology to therapy. *Endocrinology*. 2024;165(5):bqae015. <https://doi.org/10.1210/endo/bqae015>

Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ. Triac treatment in children with MCT8 deficiency: results from a multicenter study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):695–706.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30148-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30148-2)

van Mullem AA, Visser WE, Visser TJ. Genetic defects associated with thyroid hormone resistance: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(5):320–326.
<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000560>

GeneReviews. MCT8 (Allan-Herndon-Dudley) Deficiency. University of Washington, Seattle. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26373/>

de Wée E, Visser TJ. Diagnosis and treatment of Allan-Herndon-Dudley syndrome: evolving paradigms. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(2):100–110. <https://doi.org/10.1159/000534031>

Groeneweg S, Visser WE, Peeters RP. Thyroid hormone transport and resistance syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(4):101682. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101682>

Groeneweg S, van Geest FS, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Clinical and biochemical characteristics of thyroid hormone transporter defects. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):695–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30148-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30148-2)

Visser WE, Friesema ECH, Visser TJ. Thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Endocr Rev*. 2020;41(2):bnz008. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz008>