

Résistance aux hormones thyroïdiennes, les points clés

**Séminaire DES Endocrinologie Diabétologie Rhône Alpes
Auvergne 12 Décembre 2013**

Cécile BETRY (interne DES d'endocrinologie 3^{ème} semestre)

Historique

- Décrit en 1967 par Samuel REFETOFF :
- Famille consanguine
- 3 enfants -> tableau d'hypothyroïdie congénitale :
 - Surdimutité
 - Goitre
 - Anomalie de la maturation osseuse
- Biologie
 - Hormones thyroïdiennes augmentées
 - TSH normale

Refetoff, S., L. T. DeWind, et al. (1967). "Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone." J Clin Endocrinol Metab 27(2): 279-94.

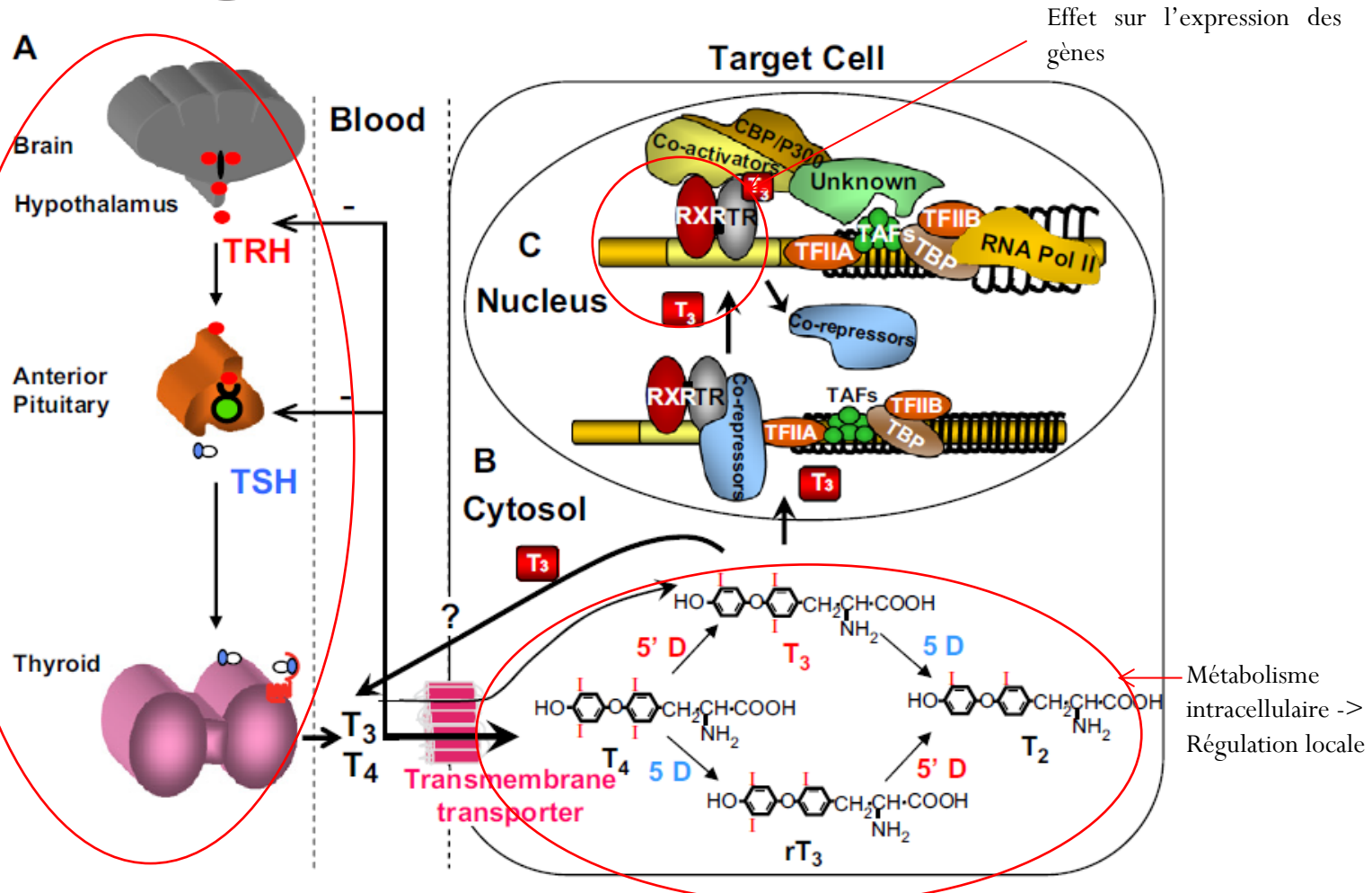
Définition

Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

- Définition biologique
 - Augmentation de la T4L \pm T3L avec généralement un ratio T3/T4 normal
 - TSH inappropriée (généralement normale)

Physiologie

Régulation centrale →



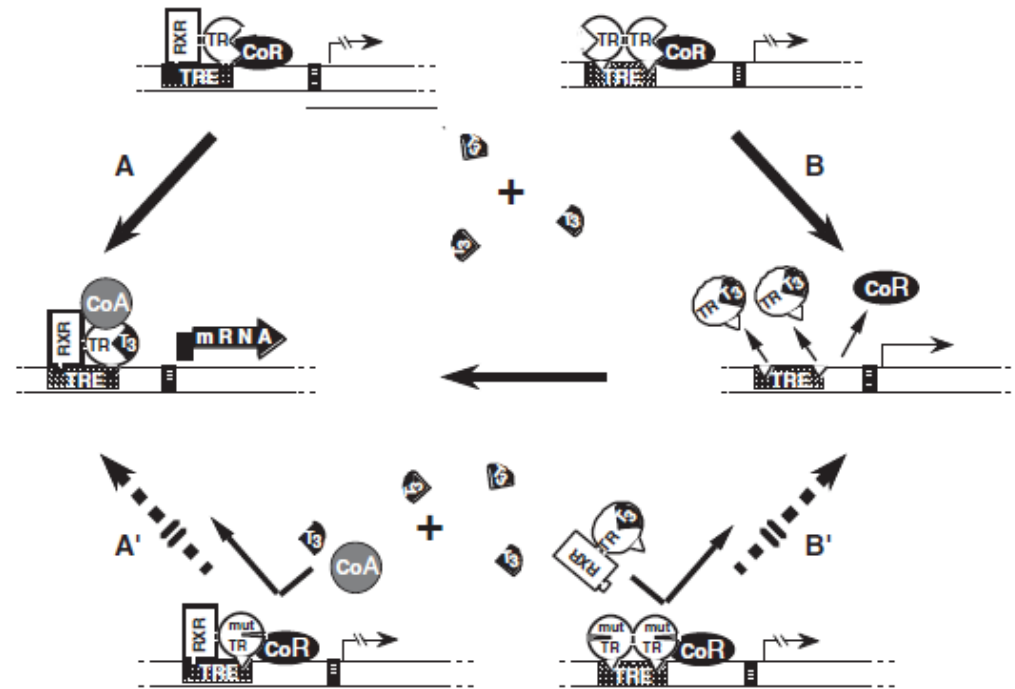
D'après Refetoff, S. and A. M. Dumitrescu (2007). "Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21(2): 277-305.

Physiopathologie

- Les récepteurs thyroïdiens = récepteurs nucléaires = facteurs de transcription qui active ou réprime l'expression de gène en réponse à la liaison de T3
- 2 gènes
 - THRA
 - THRB
- 3 récepteurs qui ont une distribution variable
 - TR α 1 (os, appareil digestif, muscles cardiaques et squelettiques, SNC)
 - TR β 1 (foie et rein)
 - TR β 2 (hypophyse, hypothalamus, rétine, cochlée)

Physiopathologie

- Les récepteurs thyroïdiens agissent sous forme de dimères
- Homodimères
 - La mutation du récepteur entraîne une perte de fonction
- Hétérodimères dont RXR
 - Le récepteur mutant interfère avec le WT « concept de dominant négatif »

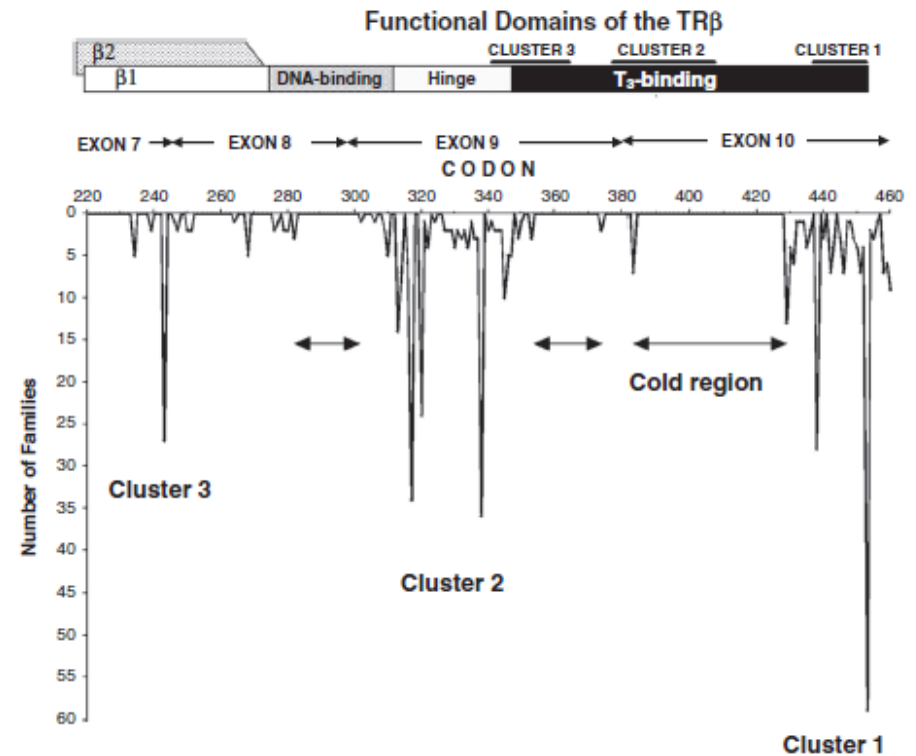


Epidémiologie

- 1 cas sur 40 000 naissances (Lafranchi, Snyder et al. 2003), SR=1, pas d'origine ethnique ou géographique spécifique
- Mutation hétérozygote du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes (TR β) (85% des cas)
 - Maladie familiale à transmission autosomique dominante +++
 - 27.6% mutation de novo
 - Rares mutations homozygotes
- Pas de mutation du gène TR β (15% des cas)
 - Mosaique
 - Rares mutation du TR α
 - Anomalies de cofacteurs ou d'autres récepteurs partenaires de dimérisation?

Epidémiologie

- Gène du TR β sur le chromosome 3
- Localisation des mutations décrites



A. M. Dumitrescu & Refetoff, S. (2013).

Symptômes cliniques

Symptômes	Fréquence (%)
Glande thyroïde	
Goitre	66–95
Cœur	
Tachycardie	33–75
Système nerveux	
Comportement hyperactif	33–68
Trouble déficit de l'attention hyperactivité	40–60
Trouble des apprentissages	30
Retard mental (QI < 70)	4–16
Hypoacousie	10–22
Croissance et développement	
Retard de croissance	18–25
Avance de maturation osseuse	29–47
Maigreur (chez les enfants)	33
Otites et infections ORL récidivantes	55

D'après Refetoff, S. and A. M. Dumitrescu (2007). "Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 21(2): 277-305.

Clinique

- Historiquement description de 2 formes
 - Forme généralisée «euthyroidie clinique»
 - Forme centrale ou hypophysaire : manifestation d'hyperthyroïdie (nervosité, diarrhée, sueurs...)
- Biologie similaire
- Pas de différences de mutation
- Différence de PEC

Physiopathologie

- Association de signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie due à des variations d'expression tissulaire du TR β et du TR α
 - TR β dominant au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse => pas de freinage de la TSH
 - TR α prédominant au niveau cardiaque => signe de cardiomyopathie
- Variabilité phénotypique pour une même mutation même au sein d'une même famille +++
 - implication de variants polymorphiques des co-represseurs, co-activateurs... ?

Paraclinique

- Diagnostic biologique

- Élévation de la T4 libre avec une TSH inappropriée

NB le dépistage de l'hypothyroïdie néonatale basé sur le taux de TSH méconnaît de nombreux cas

- Diagnostic différentiel

- ARTEFACTS de dosage +++

- Anomalie des protéines porteuses
- AC interférant dans les dosages
 - AC anti-T4 et anti-T3 ++
 - AC anti-TSH
 - AC hétérophiles dont facteurs rhumatoïdes
- Substance circulante interférente (médicaments)

- Sécrétions inappropriées de TSH

- adénome hypophysaire thyrotrope

Eliminer les diagnostic différentiels

- Paraclinique

- Renouveler le dosage avec un autre kit pour éliminer un artéfact
- Eliminer un adénome hypophysaire

	RTH	Adénome
Stimulation par la TRH	Positif	Négatif (60%)
Sous-unité α /TSH	Normal	Elevé
Freinage par la somatostatine	Echappement	Efficace
Imagerie	Normale ou incidentalome	Adénome ou normale
Marqueurs périphériques d'imprégnation des hormones thyroïdiennes (cholestérol, SBG, ferritine...)	Normaux	En faveur d'une hyperthyroïdie
<i>Freinage par la T3</i>	<i>Positif (90%)</i>	<i>Négatif (75%)</i>

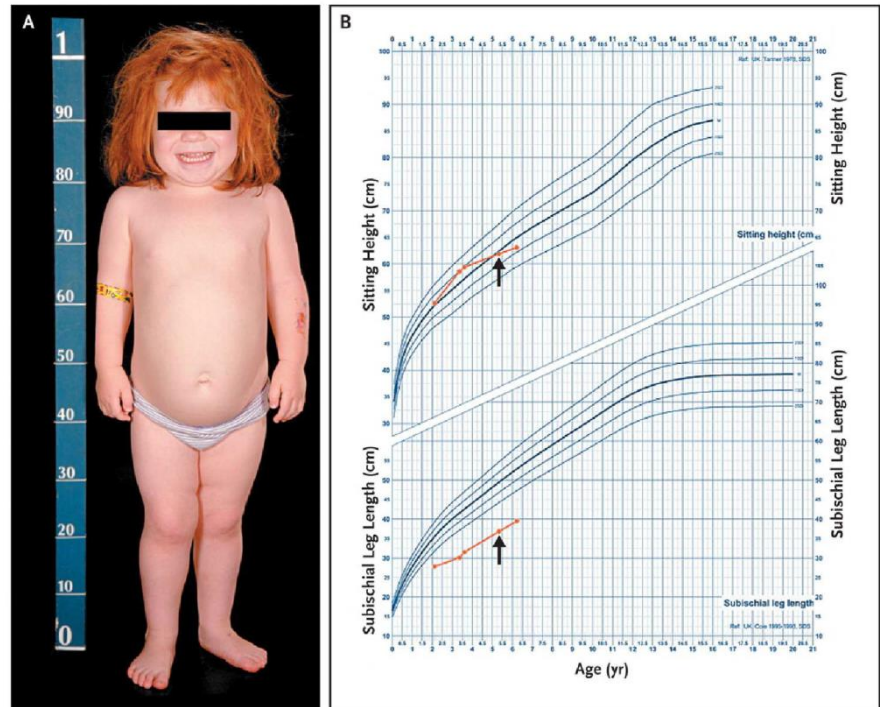
- Contexte familial ++

Traitement et PEC

- TTT symptomatique avec respect de l'équilibre hormonal spontané ++
 - Eviter les traitements définitifs (iode, chirurgie) car le traitement substitutif est difficile à équilibrer
- Bilan du retentissement
 - Cardiaque -> Béta-bloquants pour contrôler les signes cardiaques et limiter l'hyperactivité
 - Suivi rapproché des enfants
 - PEC d'un retard psychomoteur
 - Surdité ++ -> appareillage des hypoacousies
 - PEC spécifique de l'hyperactivité : soutien éducatif et psychothérapeutique, PEC médicamenteuse si besoin
- Conseil génétique en cas de cas avec retard de croissance ou mental
- Grossesses à risque du fait de l'excès d'hormones thyroïdiennes (RCIU, avortement ...)

Un cas particulier : la mutation du TR α

- 2 cas décrits en 2012
- Clinique
 - Retard de croissance et de développement
 - Constipation sévère
- Paraclinique
 - T4 basse, T3 haute, TSH normale
- Effet de l'injection de thyroxine
 - TSH freiné
 - Augmentation du métabolisme
 - Pas d'effet significatif sur le cœur, les troubles du transit et la croissance osseuse



(Bochukova et al. 2012)

(Van Mullem et al. 2012)

Les syndromes apparentés :

Syndrome de sensibilité moindre aux hormones thyroïdiennes

- Atteinte des transporteurs membranaires des hormones thyroïdiennes
 - Mutation MCT8 = gène codant pour un transporteur membranaire de T3 exprimé dans les neurones ++
 - Augmentation de la T3, T4 basse ou normal et TSH normale ou légèrement augmentée
 - Retard mental sévère
- Anomalie de la désiodation
 - Mutation SBP2 = gène codant pour une protéine impliquée dans la formation du site catalytique des désiodases
 - Augmentation de la T4, T3 basse voir effondrée et TSH normale ou légèrement augmentée
 - Retard modéré de croissance \pm retard mental

Bibliographie

- Bochukova, E., N. Schoenmakers, et al. (2012). "A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene." N Engl J Med **366**(3): 243-9.
- Dumitrescu, A. M. and S. Refetoff (2013). "The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone." Biochim Biophys Acta **1830**(7): 3987-4003.
- Ferrara, A. M., K. Onigata, et al. (2012). "Homozygous thyroid hormone receptor beta-gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature." J Clin Endocrinol Metab **97**(4): 1328-36.
- Lafranchi, S. H., D. B. Snyder, et al. (2003). "Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations." J Pediatr **143**(3): 296-301.
- Refetoff, S., L. T. DeWind, et al. (1967). "Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone." J Clin Endocrinol Metab **27**(2): 279-94.
- Refetoff, S. and A. M. Dumitrescu (2007). "Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **21**(2): 277-305.
- Van Mullem, A. Van Heerebeek, R. D. et al. (2012). "Clinical phenotype and mutant TR α 1" N Engl J Med **366**(3): 1451-3.