



ADENOMES THYREOTROPES

FERRAND-GAILLARD Céline
Interne DES endocrinologie et métabolisme
Journées DES

24 juin 2011



ATCD

- Patiente de 44 ans
- ATCD personnels :
 - Canal carpien bilatéral
 - Eczéma
 - G1P1 , DDR en août 2009
- ATCD familiaux : problème de thyroïde dans la famille de son père, 2 tantes et plusieurs cousines
- Ttt habituel :
 - Cymbalta pour nervosisme depuis qqs mois
 - Androcur et Jasmine depuis 3 ans pour SOPK



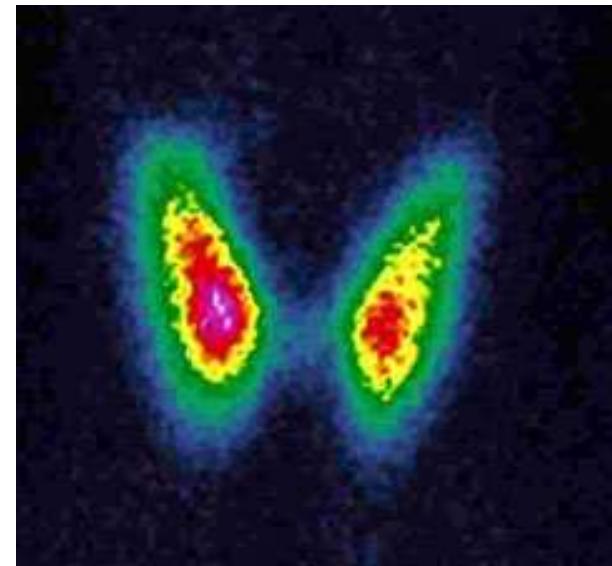
HDM

- Décembre 2008 : découverte à la médecine du travail un **GOITRE**.
- Cliniquement, a posteriori elle dit qu'elle présentait tachycardie, nervosité, prise de poids (+ 10 kg sur 10 ans)
- Janvier 2009 : prescription par le médecin traitant d'un bilan thyroïdien :
 - TSH= 1.92 mUI/L
 - T4I= 30.80 pmol/L

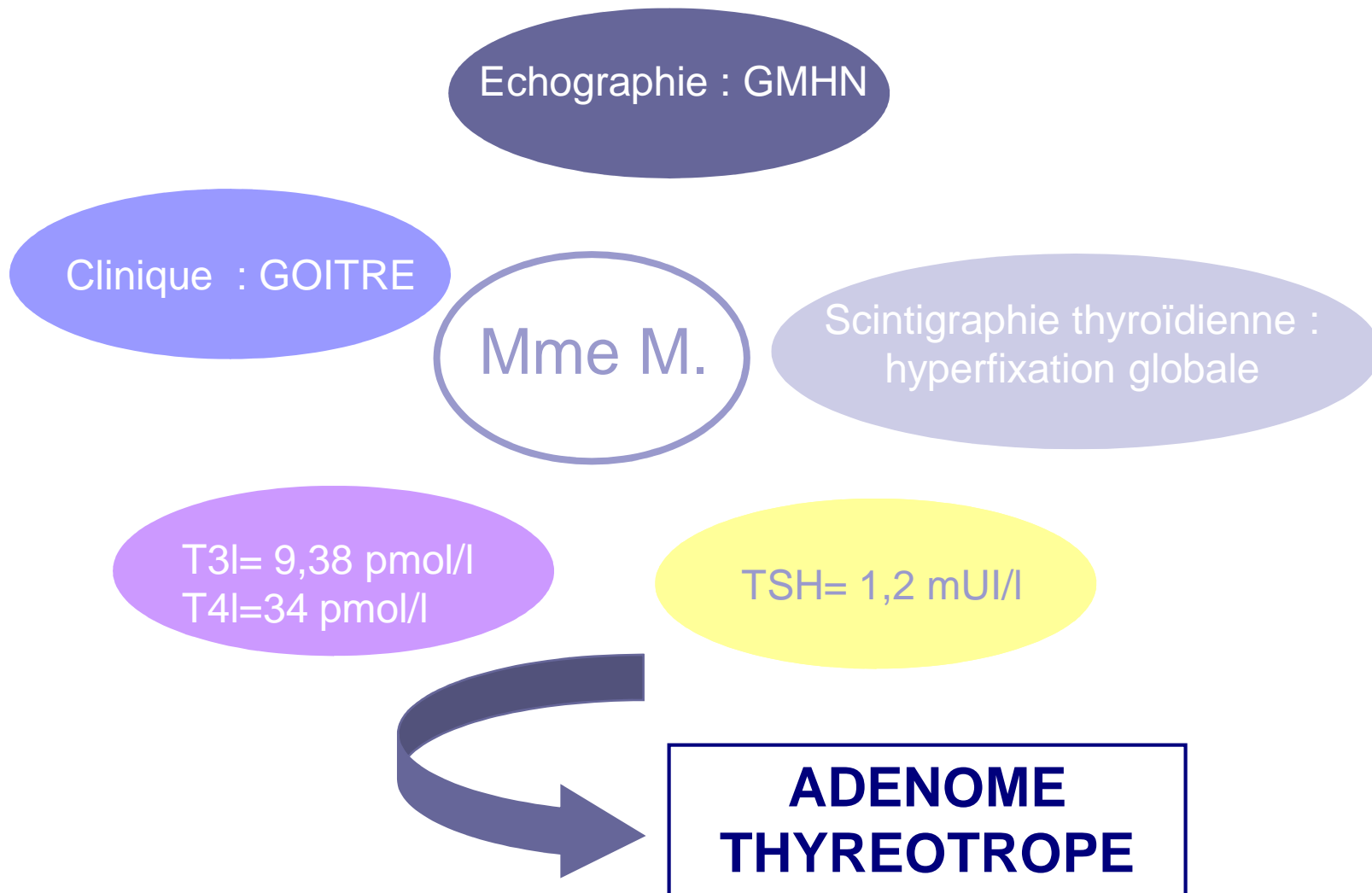
HDM

Adressée par son médecin traitant en consultation endocrinologique :

- Contrôle du bilan thyroïdien :
-> T3I : 9.38 T4I : 34
->TSH : 1.2
- Échographie thyroïdienne :
Goitre multihétéronodulaire
- Scintigraphie thyroïdienne Tc :
globalement hyperfixante



HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE





HDM

Adressé 2^{ème} consultation endocrinologique :

- Cliniquement : élargissement des ailes du nez, des pieds depuis 1997 environ
- En l'interrogeant :
 - ronflement nocturne avec hypersomnie diurne compatible avec SAS
 - palpitation
 - sueurs nocturnes.

BILAN EN HDJ 21/04/09

T3L - TRIIODOTHYRONINE LIBRE (sérum ou plasma)

Antériorité

* 8,1 pmol/L

Dosage immunologique par chimiluminescence (CMIA) avec automate Architect (Abbott)

Valeurs de référence

Chez l'adulte (20-60 ans) : 3.4 à 5.2 pmol/L (moyenne = 4.2 pmol/L)

Chez l'enfant (de 0 à lan) : taux majorés de 20% rejoignant ceux de l'adulte à 20 ans.

Chez le sujet âgé, baisse progressive (jusqu'à 10%) à partir de 60 ans.

T4L - THYROXINE LIBRE (sérum ou plasma)

Antériorité

* 28,4 pmol/L

Attention : Changement de technique de dosage et de valeurs de référence le 10/03/2008

Dosage immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA) avec automate Elecsys (Roche)

Valeurs de référence :

Chez l'adulte (20-60 ans) : 11,1 à 18.8 pmol/L (moyenne = 14.9pmol/L)

Chez l'enfant (de 0 à lan) : taux majorés de 10%.

TSH (sérum ou plasma)

Antériorité

1,5 mUI/L

Dosage immunologique par chimiluminescence (CMIA) avec automate Architect (Abbott)

Valeurs de référence chez l'adulte : de 0.4 à 3.1 mUI/L

BILAN EN HDJ 21/04/09

EXPLORATION DE L'AXE SOMATOTROPE

GH (Hormone de croissance) sérique

Hyperglycémie provoquée par voie orale

Prélèvement du 21/04/09

TO	27,9	mUI/L
30 min	35,3	mUI/L
60 min	36,0	mUI/L
120 min	36,5	mUI/L

IGF-1 (Somatomédine C) sérique

Prélèvement du 21/04/09

418 µg/L

Antériorité

Dosage immunoradiométrique avec la trousse IGF1-RIACT (CIS bio international) après dissociation de l'IGF1 de ses protéines de liaison.

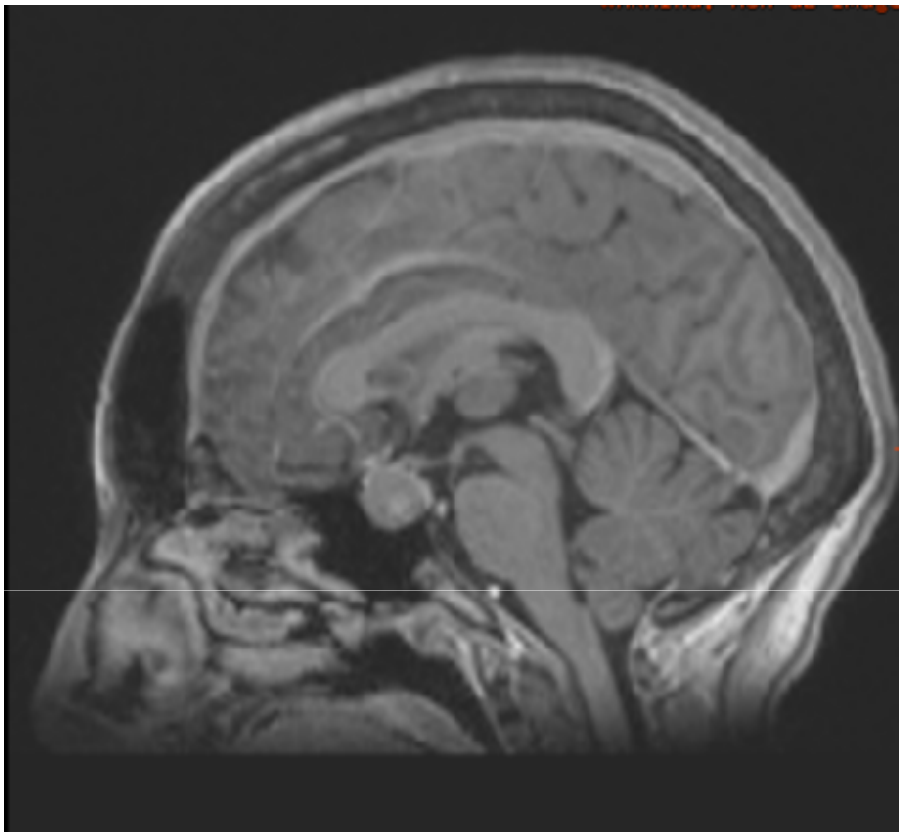
Valeurs de référence chez l'adulte (mise à jour le 20/01/2007):

Médiane	bornes pour 95% de la population	
17-20 ans (n=27)	342 µg/L	214 - 562
21-25 ans (n=43)	228 µg/L	130 - 376
26-30 ans (n=38)	184 µg/L	108 - 271
31-40 ans (n=77)	161 µg/L	98 - 226
41-50 ans (n=78)	147 µg/L	111 - 210
> 50 ans (n=40)	120 µg/L	80 - 197



BILAN EN HDJ 21/04/09

- Le reste du bilan retrouve :
 - Cycle ACTH et cortisol normal
 - FSH,LH < 0.2
 - Prolactine 18.2 µg/l
 - Sous unité alpha 0.3 µg/l (N<1 µg/l)
 - Rapport ssu alpha / TSH:2



Macro adénome 15X18X17 mm
intra sellaire avec extension supra
sellaire en contact étroit avec le
sinus caverneux droit.



HDM

- Chirurgie hypophysaire le 1/07/09 : résection du macroadénome hypophysaire par voie endonasale .
- Examen histopathologique :

Adénome hypophysaire d'architecture diffuse et cordonnale, bien vascularisé et non hémorragique, avec une importante trame conjonctive. Les cellules arrondies ou polymorphes ont un cytoplasme agranulaire, un noyau volumineux, à chromatine mottée et bien nucléolé. Il a été observé de rares atypies nucléaires, mais pas de mitose. La détection du Ki-67 est négative.

Sur le plan cytofonctionnel, toutes les cellules réagissent fortement avec les anticorps anti-GH et anti-KL1 (marquage en boule golgienne). 50% d'entre-elles sont également fortement positives avec l'anticorps anti-bTSH α et faiblement avec l'anticorps anti-aSU. La réaction est négative avec les anticorps anti-PRL et anti-bFSH. À signaler une hyperplasie des cellules à prolactine dans l'antéhypophyse juxtatumorale.

Conclusion : adénome hypophysaire somato-thyréotrope, avec cosécrétion des 2 hormones par la même cellule, non invasif. Grade 1. Exérèse complète.



EVOLUTION

- Bilan à 1 mois post opératoire :

- TSH 0.03 mUI/l ,T4: 13 pmol/l ,T3l: 3.5 pmol/l
- Absence de déficit corticotrope sous hypo. Insulinique
- IgF1 : 151 µg/l , GH : 1.6 mUI
- ss unité alpha : 0.4 µg/l



LES ADENOMES THYREOTROPES



ADENOMES THYREOTROPES

❑ EPIDEMIOLOGIE :

- Pathologie rare, prévalence de 1/1 million. Moins de 1% des adénomes hypophysaires.
- Âge moyen = 45 ans (8-85 ans)
- Ratio Fe/Ho = 1,35

❑ Pathologie bénigne, seul un cas de transformation carcinomateuse décrit.

*Beck-Peccoz P, Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocrine Reviews 1996.
Beck-Peccoz P, TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct.
Mixson AJ, Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993.*



ADENOMES THYREOTROPES

□ CLINIQUE :

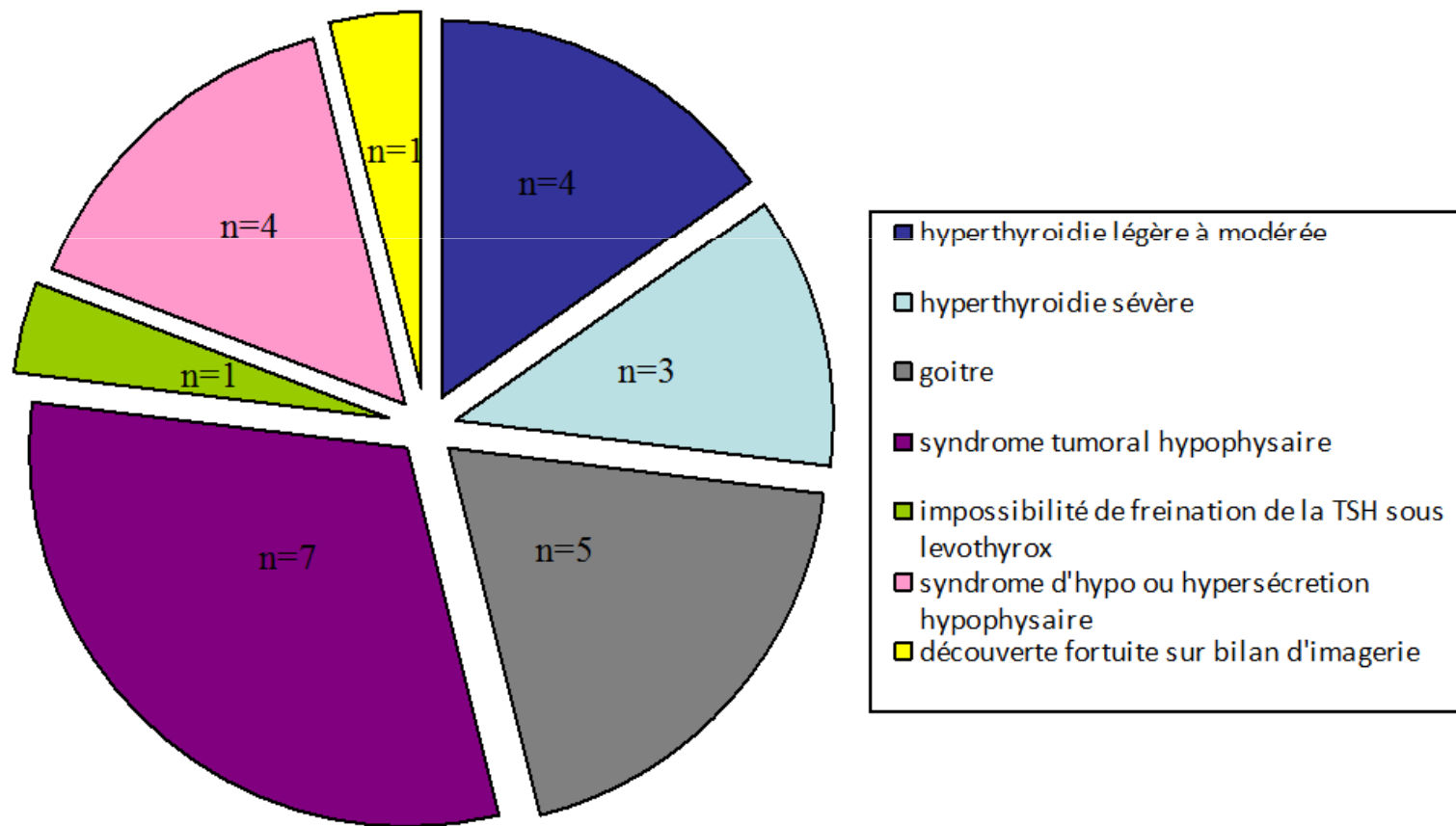
- Thyrotoxicose : symptôme d'appel le plus fréquent (28% de nos patients)

Mais tout de même : 20% goitre, 28% syndrome tumoral hypophysaire, 16% cosécrétions hypophysaires, 4% impossibilité de freination de la TSH et 4% de diagnostic fortuit.

- Après chirurgie de thyroïdectomie, récurrence de goitre fréquente.
- 5 cas d'associations à carcinomes thyroïdiens décrits.

ADENOMES THYREOTROPES

■ Mode de révélation :





- CLINIQUE :

Clinical manifestations in patients with TSHoma (data from reports published until December 2008 and personal unpublished observations).

	Patients with TSHoma
Age range (years)	8–84
Female/Male ratio	1.35
Previous thyroidectomy	29%
Severe thyrotoxicosis	21%
Goiter	93%
Thyroid nodule(s)	70%
Macroadenomas	76%
Visual field defects	35%
Headache	21%
Menstrual disorders ^a	33%
Galactorrhea ^a	28%
Acromegaly	16%

^a Only female patients were considered.



ADENOMES THYREOTROPES

□ CLINIQUE :

- **Délai** moyen au diagnostic : 37,9 mois soit 3,2 ans (2-132 mois). Longue histoire de dysthyroïdie avec de fréquents diagnostics erronés de maladie de Basedow.
- **Association à la NEM1** Quelques cas décrits. Adénomes pluri-hormonaux plus fréquents dans contexte de NEM.

Beck-Peccoz, TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct.

Wynne A.G., Hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin in 10 patients Am J Med 1992.

Trouillas J, Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. Am J Surg Pathol 2008.



ADENOMES THYREOTROPES

- BIOLOGIE :

- Hormones thyroïdiennes :

Elévation des hormones thyroïdiennes avec TSH inappropriée.

Dosage seul de TSH ne peut pas poser le diagnostic (seulement 20% des cas dans notre étude avec élévation de TSH).

ADENOMES THYREOTROPES

Biologiques :

Patient	TSH (en mU/L)	T4 (en pmol/L)	T3(en pmol/L)
1	11	15,8	4
2	1,92	25,7	9
3	3,4	22,4	np
4	3,7	33,5	7,3
5	1,5	28,4	8,1
6	0,87	33,5	8,4
7	1,73	20,3	7,4
8	2,79	28,8	9,68
9	2,3	26,3	np
10	4,6	46,3	4,6
11	3,5	13,9	7,45
12	6	N	N
13	N	N	N
14	np	np	np
15	N	np	np
16	+	30	1,7
17	2,9	21,5	np
18	6,5	23	6,4
19	np	np	np
20	2,6	14,1	1,8
21	8,875	33,5	12,61
22	4,7	22	5,8
23	np	np	np
24	3,86	15,6	np
25	0,15	56,6	22,22

➤ Bilans thyroïdiens

- 4 patients avec TSH, T3 et/ou T4 augmentées ;
- 12 patients avec TSH normale et T3 et/ou T4 augmentées ;



ADENOMES THYREOTROPES

□ BIOLOGIE :

○ **Sous unité alpha :**

- **Élévation de ss unité alpha** dans 70% des cas.
- **Rapport molaire** ss unité alpha/TSH X 10 > 1.
- Hypersécrétion de ss unité alpha **proportionnelle au diamètre** de l'adénome avec sécrétion :
 - quasi constante si macro-adénomes,
 - normale si micro-adénomes.



ADENOMES THYREOTROPES

□ BIOLOGIE :

○ Sécrétions associées :

- Elévation de GH dans 40% des cas, prolactine dans 25% des cas, et plus rarement FSH, LH et ACTH.
- La **plurihormonalité** semble corrélée à la **taille de l'adénome**.



ADENOMES THYREOTROPES

□ Diagnostics différentiels :

- **Anomalies de dosage** : Ac hétérophiles, Ac anti-T3 et T4, augmentation des protéines de transport (TBG, albumine, transthyrétine).
- **Syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes**:
Familiale, autosomique dominante, mutation du récepteur B de T3/T4 dans 85% des cas. Ss unité alpha normale, ss unité alpha/TSH <1, SHBG normale, IRM normale (10% d'incidentalome).
Test thérapeutique : analogues de la sms entraînent diminution de TSH et T3/T4 mais absence de normalisation au bout de 2 mois de ttt.

ADENOMES THYREOTROPES

□ Diagnostics différentiels :

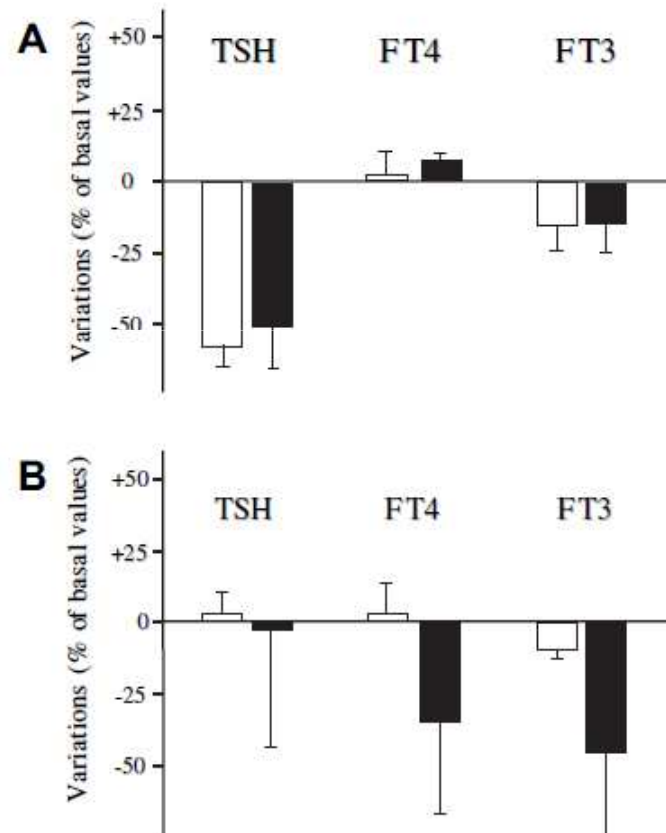


Fig. 1. Serum TSH, FT4 and FT3 response to somatostatin analog octreotide in patients with resistance to thyroid hormone (*white columns*) and TSH-secreting pituitary adenoma (*black columns*). (A) Acute response to octreotide (100 µg sc) is similar in both populations. (B) Chronic response to long-acting somatostatin analogs (octreotide LAR every 28 day for 2-3 months) is absent in RTH patients, whereas in the large majority of patients with TSHoma such a treatment causes normalisation or significant reduction in FT4 and FT3 circulating levels (modified from Ref. 38).



ADENOMES THYREOTROPES

□ RADIOLOGIE :

La plupart des adénomes sont diagnostiqués au stade de macro-adénomes mais la fréquence des micro-adénomes est en augmentation : 15% de l'ensemble des séries.

Socin HV, The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients.

European Journal of Endocrinology 2003.



ADENOMES THYREOTROPES

□ THERAPEUTIQUE :

- 5 patients traités à tort comme une hyperthyroïdie périphérique par ATS, jusqu'à 16 mois.

- **Analogues de la somatostatine :**

Présence de récepteurs à la somatostatine sur les cellules de la majorité des adénomes thyroïdiens explique baisse de la **TSH dans 94%** des cas, normalisation de **T3 et T4 dans 75%** des cas.

Traitement de 1^{ère} intention -> **macro-adénomes** ou adénomes **invasifs** ou en **pré-chirurgical** pour contrôler la thyrotoxicose.

Rares cas de résistance au traitement par analogues de la sms..



ADENOMES THYREOTROPES

□ THERAPEUTIQUE :

- **Chirurgie** : traitement de choix si **micro-adénomes** ou adénomes **non invasifs**.

Geste difficile car caractère fibreux de l'adénome.

Résultats :

- 1/3 des cas : normalisations des hormones thyroïdiennes et disparition du syndrome tumoral.
 - 1/3 des cas : normalisation des hormones thyroïdiennes mais persistance d'un résidu tumoral
 - 1/3 des cas : persistance d'une hypersécrétion.
- **RT** : traitement de 2nde intention en cas d'échec.



CONCLUSION

- Pathologie rare mais il faut savoir l'évoquer devant une symptomatologie pouvant être très variable ;
- Hormonémies périphériques élevées en regard d'une TSH non freinée ;
- Co-sécrétions associées de GH et prolactine ;
- Dosage de la ss unité alpha et calcul du rapport ss unité alpha/TSH ;
- Place des analogues de la somatostatine du point de vue thérapeutique.



Merci de votre attention.