

# Syndrome résistance aux hormones thyroïdiennes

A partir de 2 cas cliniques

Amandine BELLATON

DES endocrinologie du 23 et 24 juin 2011

# 1er cas : Mr G. né le 18/07/1968

## ◎ ATCD familiaux:

- > Goitre chez grand-mère maternelle et chez mère
- > Nodules thyroïdiens chez frère aîné, cytoponction rassurante, dosage TSH N

## ◎ ATCD perso:

- > Découverte à 20 ans goitre
- > Tachycardie depuis l'enfance, améliorée sous bêtabloquant depuis 1994
- > Taille et dvpt psychomoteur N

# Prise en charge initiale sur Roanne puis bilan Lyon service Pr Riou

- ◎ 1994: Bilan thyroïdien
  - > TSH N 0.8mU/l,
  - > augmentation T4L 31.3 pg/ml( N 8-22) et T3L 8.15pg/ml (N 3.7-8)
- ◎ Scanner hypophysaire Normal
- ◎ Dépense énergétique normale
  - >> Diagnostic évoqué de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

# Bilan 2005-2006 sur Roanne:

- Persistance des mêmes anomalies du bilan thyroïdien
- Bilan thyroïdien:
  - > Goitre devenu multinodulaire
  - > Pas élévation sous unité alpha
  - > SBP N
  - > Ac anti TPO, TG et TRAK normaux
  - > Ac anti T3 et T4 normaux
  - > Calcitonine N
- **Test TRH:**
  - > TSH stimulée de 1.33 puis 7.91 à T30 puis 5.31 à T60
  - > Sous unité alpha N devenant indétectable T30 et T60
  - > Stimulation prolactine 272 base passe 630 T30 et 314 T60
  - > GH indétectable et non stimulée

- Anomalie axe corticotrope ( CLU élevé mais contrôlé normal)
- Autre axes hypophysaires normaux
- IRM hypophysaire 2006: pas adénome
- 2006 Recherche mutation gène C-ErbA bêta 1 négative
- recherche étendue à ensemble partie codantes du gène( exons 1 a 6) : pas mutation

# Complément de bilan à la fédération Bron 2010-2011:

- Bilan thyroïdien 2010
- TSH 0.69 T4L 31.5pmol/l T3L 8.8 pmol/l
- Bilan complémentaire:
  - > Recherche ac hétérophiles négatifs
  - > TBG et transthyrétine normales
  - > Électrophorèse protéines vectrices T4l:  
pas anomalie significative  
fixation TBG limite inférieure et  
fixation préalbumine limite supérieure

○ Nouvelle recherche de mutation Résistance aux hormones thyroïdiennes en cours

○ Origine généralisée ou centrale:

○ Etude marqueur imprégnation aux hormones thyroïdiennes

- > Métabolique :BL hyperTG, BHC et ferritine N calorimétrie en faveur d'un hyper métabolisme
- > Cardio: ProBNP N, ECG N
- > Musculaire: CPK N
- > Osseux: Ca, ECA N

○ Cliniquement: 1 épisode diarrhée par semaine, un peu asthénie

>> RHT plutôt centrale

## + Suivi pour nodules thyroïdiens

- Lobe Droit, suspects en échographie, augmentation taille entre 2006 et 2010
- Scintigraphie: goitre avec nodules thyroïdiens froids
- Cytoponction suspecte en 2010, bientôt renouvelée en 2011
- Discussion thyroïdectomie mais patient réticent devant probable difficulté adaptation dose



## 2<sup>ème</sup> cas: C née 11/05/1991

- Croissance normale
- Ménarche à 12 ans
- Motif consultation à 12-13ans: Troubles attention et difficultés scolaires depuis âge de 7ans, redoublement CM2
- Bilan:
  - > surdité -30%
  - > Anomalies bilan thyroïdien

# Bilan thyroïdien:

## ● Biologique:

- > TSH 6.9
- > T4L 29.1 pmol/l T3L 8.9 pmol/l
- > SBP augmentée 88 nmol/l

## ● Morphologique:

- > Échographie thyroïdienne: goitre prédominant à droite, homogène
  - LD 22\*56\*11 mm
  - LG 19\*52\*10 mm
- > scintigraphie: fixation homogène surtout D

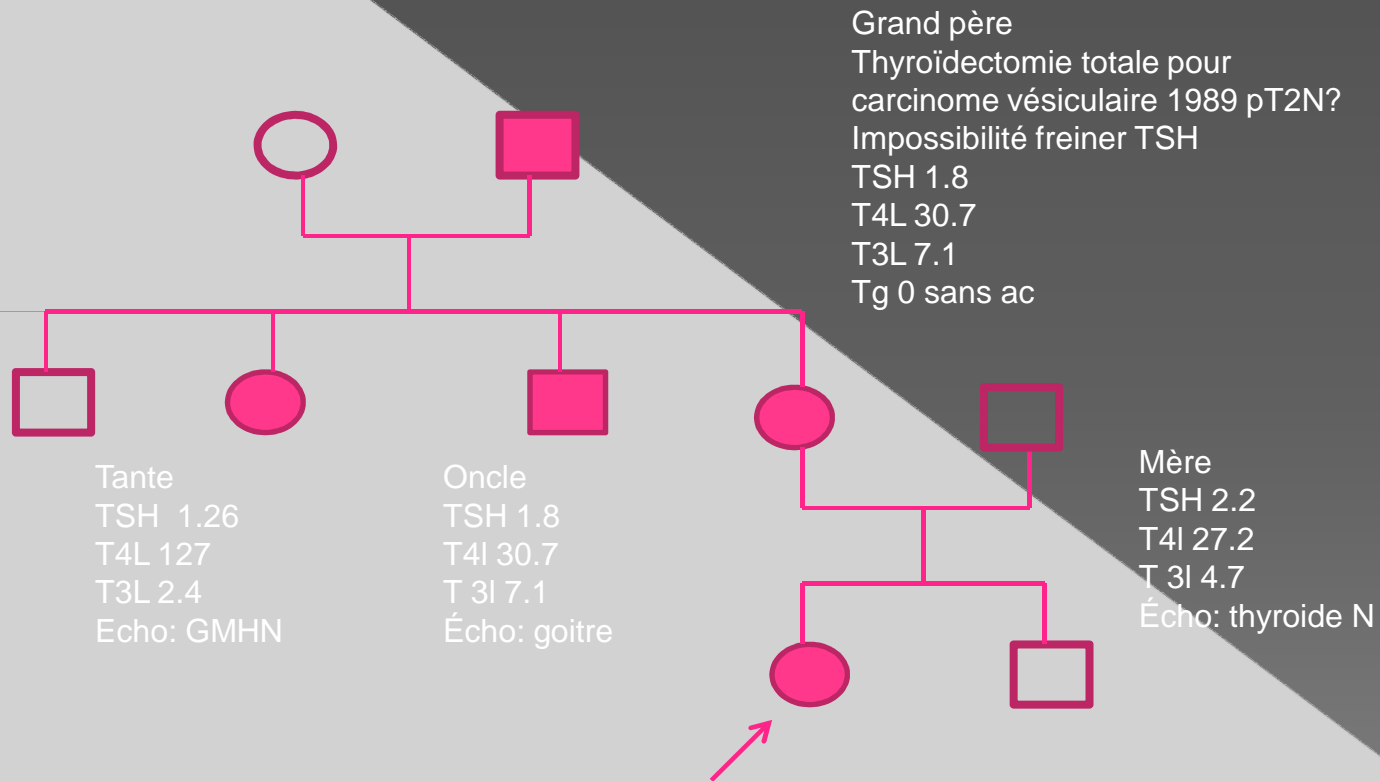
# Explorations signes périphériques hyperthyroïdie:

- Bilan cardiologique: ECG et ETT N
- Musculaire: CPK N
- Métabolisme: calorimétrie et bilan lipidique N
- Osseux: ODM N, bilan phosphocalcique, B Crosslaps N

# Enquête étiologique:

- PRL N, Sous unité alpha N
- Mutation hétérozygote gène c-erbA $\beta$ 1 F272C (exon 8) retrouvée

# Arbre généalogique:



# Sd Résistance aux Hormones Thyroïdiennes= RHT

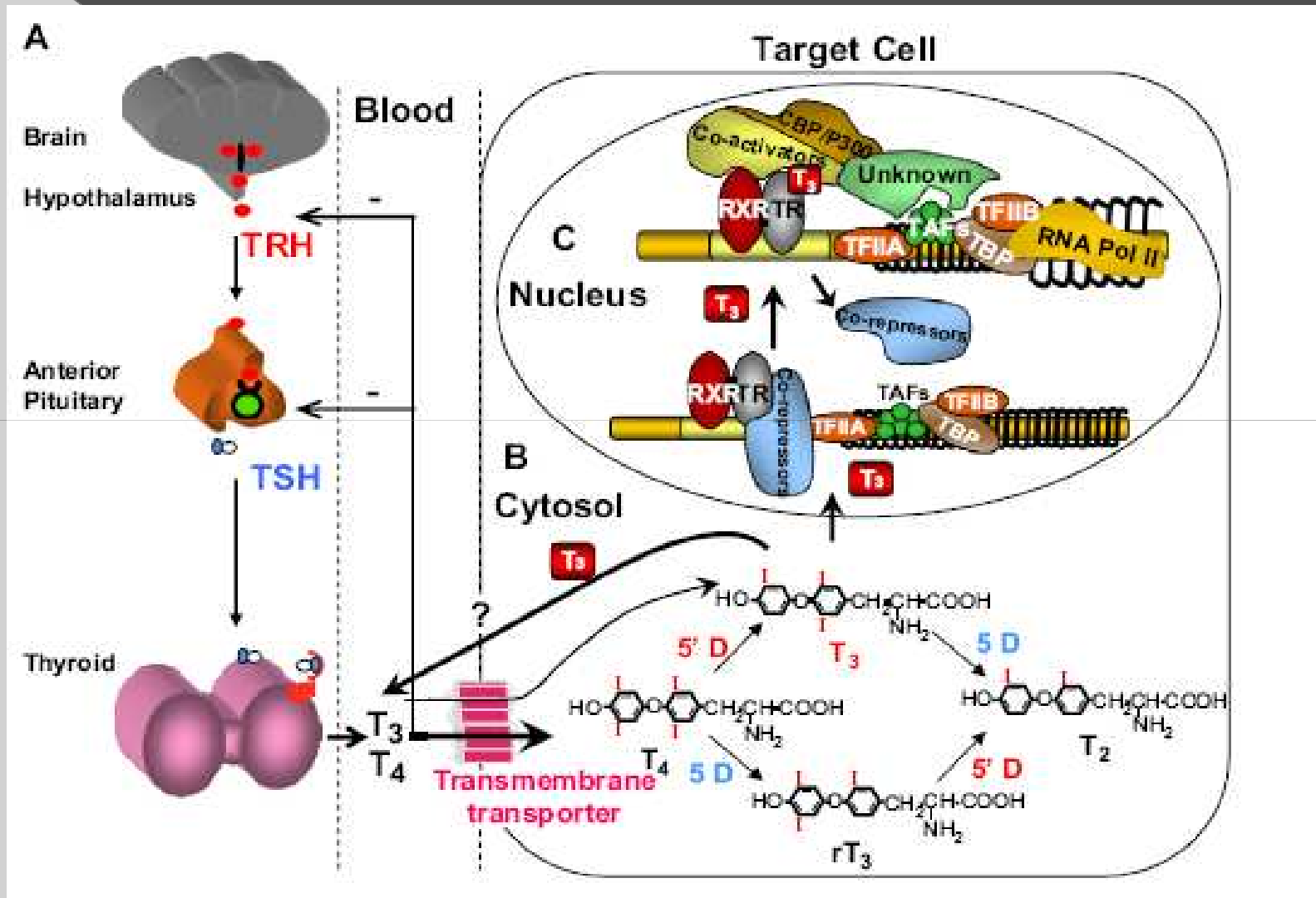
Décrit en 1967 par Refetoff( *JCEM* 1967)

- Rare mais non exceptionnel  
environ 1/50 000 naissances
- Maladie autosomique dominante plus  
souvent
- Variabilité phénotypique +++

# Définition biologique:

- A évoquer devant taux T3 et T4 élevés et TSH normale ou non freinée
- Réduction variable de la réponse des tissus cibles aux hormones thyroïdiennes

# Mécanismes d'action



Refetoff S, Dumitrescu AM 2007 Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:277-305



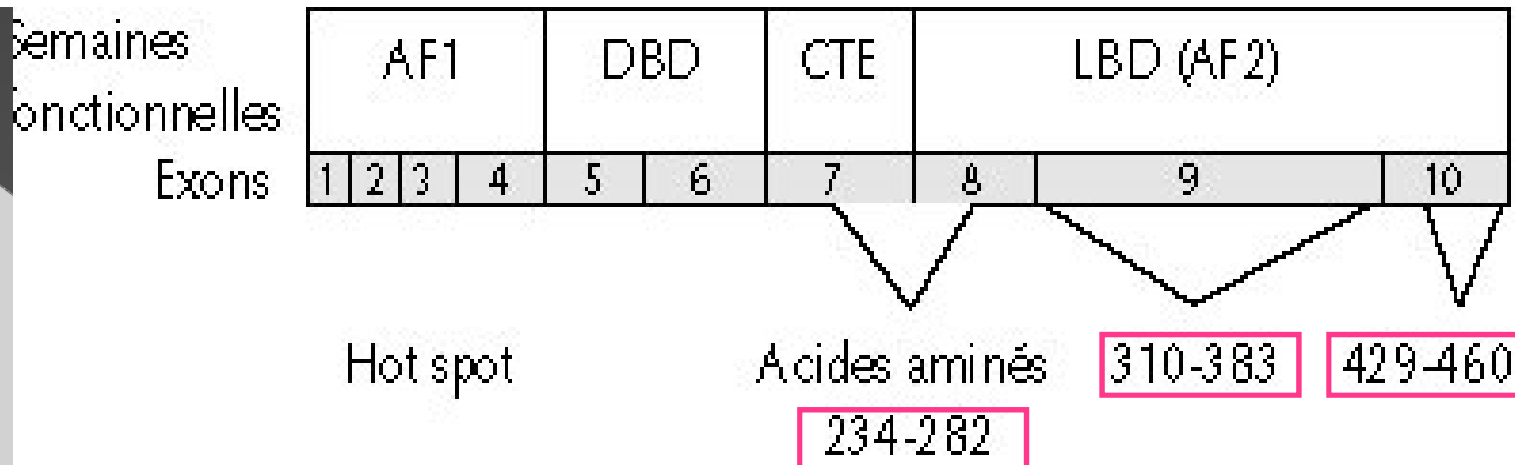
# Superfamille des Recepteurs Nucleaires

- **T4 et T3: effets biologiques** dans différents tissus.
- Actions **stimulantes et inhibitrices**
- via des **protéines récepteurs, membres de la superfamille des récepteurs nucléaires,** facteurs de transcriptions inductibles par leurs ligands
- Les récepteurs des H thyroïdiennes (TRs) sont divisés en formes **alpha et beta** ( gène chromosome 17 et 3 )

- Cq gène génère 2 **isoformes majeures** :
- TR $\alpha$ 1 et TR $\beta$ 1
- expression large
- **>distribution différente dans les différents tissus.**
  
- **Autres isoformes: TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 2**
  
- TR $\alpha$ 1,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 **presque identiques** pour le domaine de liaison de l'hormone
  
- Liaison avec T3 avec la **même affinité**
  
- TRs s'associent avec **éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TREs)**, dans la région **promotrice** des gènes cibles

# Quelles mutations?

- ◉ **Dans 85% cas:** Mutation hétérozygote récepteur bêta des hormones thyroïdiennes, TR $\beta$  ( gène sur chromosome 3)
- ◉ **Dans 15%:** peut être autres gènes TRalpha, RXR gamma, coactivateurs ou corépresseurs, les désiodases notamment celle de type 2,
- ◉ un certain nombre restent encore inconnues  
RTH non TR



### Structure et domaines fonctionnels du gène du récepteur beta aux hormones thyroïdiennes TRbeta .

Les mutations regroupées dans trois hot spots

**AF1**, Domaine d'activation indépendante du ligand

**AF2**, Domaine d'activation dépendant du ligand

CoR Box; région où est recruté le corépresseur (211-238)

**CTE**, extension carboxyterminale du DBD (région charnière)

**DBD**, DNA-binding domain

**DIMER**, région riche en heptades (répétitions de sept résidus)

hydrophobes importants pour la dimérisation (344-428)

**LBD, domaine de liaison du ligand (T3)** ; motif signature, région très conservée impliquée dans le maintien de l'intégrité de structure du LBD et **capable d'hétérodimériser** avec RXR (286-305).

# Effet dominant négatif:

- Mutation > diminution ou perte capacité TR $\beta$  à transactiver ou réprimer en présence T3
- Théoriquement: 1 copie saine > action normale
- Mais R alpha et  $\beta$  fonctionnent sous forme dimère: homo ou hétérodimère
- Dc R muté perturbé le R normal soit homo ou hétérodimère inactif en compétition avec hétérodimères normaux

## 2 formes de RHT:

- **Résistance généralisée :**

- > patient en euthyroïdie clinique,
- > Tous les tissus sont résistants aux hormones thyroïdiennes
- > Objectif: respecter équilibre

- **Résistance hypophysaire ou centrale :**

- > manifestations d'hyperthyroïdie( nervosité, sueurs, diarrhée)
- > Certains tissus conservent une sensibilité normale aux Hormones thyroïdiennes
- > Objectif: contrôler manifestations hyperthyroïdie

- Tachycardie et trouble du rythme cardiaque dans 2 formes, car cœur est un organe où TR alpha majoritaire

# Manifestations de RHT:

*Bruker-Davis, Ann Inter Med 1995*

- ◉ Classique notion de bonne tolérance
- ◉ **Goitre** diffus 85% devient irrégulier et multinodulaire
- ◉ Mais Retentissement cardiaque :  
**tachycardie** 75% 6% FA parfois  
décompensations cardiaques
- ◉ **Asthénie** , parfois accélération **transit** ,  
sueurs

- Syndrome **hyperactivité- trouble de l'attention** 70% chez enfant et 50% chez adulte
- Retentissement neurosensoriel : **surdité** ou hypoacousie 21 a 50%
- Probable **scolarité**, apprentissage, retard developpement psychomoteur 25%
- **Retentissement osseux** variable, parfois pb maturation osseuse au cours de la croissance



**Table 1.** Clinical features: frequency of symptoms and signs (data derived from refs. 5, 16 and 50).

| Symptom                                  | Frequency (%) |
|--|---------------|
| Thyroid gland                            |               |
| Goiter                                   | 66–95         |
| Heart                                    |               |
| Tachycardia                              | 33–75         |
| Nervous system                           |               |
| Emotional disturbances                   | 60            |
| Hyperkinetic behavior                    | 33–68         |
| Attention deficit hyperactivity disorder | 40–60         |
| Learning disability                      | 30            |
| Mental retardation (IQ < 70)             | 4–16          |
| Hearing loss (sensorineural)             | 10–22         |
| Growth and development                   |               |
| Short stature (< 5%)                     | 18–25         |
| Delayed bone age > 2 SD                  | 29–47         |
| Low body mass index (in children)        | 33            |
| Recurrent: ear and throat infections     | 55            |

IQ, intellectual quotient; SD, standard deviation.

*Refetoff, Best pract Res Clin End Metab, 2007*

# Diagnostic différentiel

- **Artéfacts dosages++:** éliminer ac Hétérophiles, anomalies protéines porteuses
- **Adénome thyroïdienne:** plus rare que RHT

|   | Adénome thyroïdienne | Résistance H thyroïdienne |
|---|----------------------|---------------------------|
| <b>Test TRH</b>                                 | négatif 60%          | positif                   |
| <b>Test freinage par T3</b>                     | Pas freinage TSH 75% | Freinage 90%              |
| <b>Ttt prolongé par analogues somatostatine</b> | efficace             | épuiement                 |
| <b>Sous unite Alpha/TSH</b>                     | élevé                | normal                    |
| <b>IRM hypophysaire</b>                         | adénome              | normale                   |

# Traitements:

- ◉ Respecter euthyroïdie clinique
- ◉ Si hyperthyroïdie:
  - > proscrire chirurgie ou iode car entraîne hypothyroïdie > hormonothérapie difficile à doser
  - > Freinage par T3 non dénuée de risque
  - > Agonistes sélectifs TR  $\beta$
- ◉ Traitement symptomatique de tachycardie par BB-

# BIBLIOGRAPHIE:

- **Refetoff S, Dumitrescu AM** 2007 Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:277–305
- **Rodien**, traite endocrinologie 2005, Causes moléculaires pathologies thyroïdiennes
- **Brucker-Davis F**, Skarulis MC, Grace MB et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123: 573–583.
- **Rodien**, Revue : Résistance aux hormones thyroïdiennes *Méd Thérapeutique Endoc & Reprod.* Vol 4, N 1, 34-41, Janv - Fév 2002
- **Refetoff**, **Résistance aux hormones thyroïdiennes sans mutation des gènes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes**, Méd Thér End & Reprod. Vol 4, N 1, 34-41, Janv - Fév 2002, Revue : Résistance aux hormones thyroïdiennes
- **Beck-Peccoz**, **Syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes par mutations du récepteur T3R beta : avancées dans la compréhension des mécanismes**, Méd Thér End & Reprod. Vol 4, N 1, 27-33, Janv - Fév 2002, Revue : Résistance aux hormones thyroïdiennes
- **Parikh**, Resistance to thyroid hormone in a patient without hormone receptors mutation, *Thyroid* 2002, vol 12, nb 1