

Hypothyroïdie congénitale secondaire à une délétion sur le chromosome 2, associée à une cardiopathie, un syndrome de Léri-Weill et un syndrome de Rokitansky. A propos d'un cas.

H. Benderradji(a), S. Bouzaib(a), Dr J. Ghoumid(b), Dr W. Karrouz(a),

(a): Service d'endocrinologie-Hôpital Claude Huriez - CHRU Lille, (b): Service de génétique-CHRU Lille,

Introduction:

L'hypothyroïdie congénitale (HC) représente 1 cas sur 3000 naissances. 85% des cas d'HC primaire persistante sont secondaires à une dysgénésie thyroïdienne, dont 70% d'ectopie, 25% d'athyroïdie et 5% d'hypoplasie. 15% des cas d'HC congénitale primaire persistante sont dus à un trouble génétique héréditaire de la synthèse d'hormones thyroïdiennes (dysmorphogénèse) dans une thyroïde de structure normale.

Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte d'une communication inter-auriculaire (CIA) de régression spontanée et une HC substituée.

Observation :

- La patiente est enfant unique d'un couple non apparenté, en bonne santé, sans antécédents familiaux particuliers.
- La grossesse pour la patiente a été marquée par une torsion de l'ovaire à 4 mois, l'accouchement a eu lieu à 39 semaines d'aménorrhée + 4 jours.
- Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie a montré une HC, traitée par L-Thyroxine. Le poids de naissance était de 2,8 kg, rattrapé à l'âge de 2 mois, la taille était de 45 cm et le périmètre crânien de 34 cm. Elle a présenté un retard de croissance traité par hormone de croissance entre 10 et 12 ans, ce qui a permis de passer d'une taille de 1m33 à 1m44 (figure 1).
- L'échographie cardiaque réalisée à 6 mois a montré la présence d'une CIA sur anévrysme du septum interauriculaire (2 X 2 X 5,5 mm).
- Devant un syndrome dysmorphique (petite taille, scoliose à 25°, déformation en dos de fourchette des poignets, épicanthus bilatéral) le diagnostic de syndrome de Léri-Weill était confirmé par la mise en évidence d'une délétion du gène SHOX (localisé dans la région pseudoautosomale 1 « PAR-1 » des chromosomes sexuels Xp22.33) sur les marqueurs microsatellites.
- A l'âge de 19 ans, elle bénéficie d'une réévaluation morphologique. L'échographie cervicale montre une atrophie des deux lobes thyroïdiens (figure 2). La scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 confirme l'hypoplasie des deux lobes thyroïdiens et écarte la présence d'anomalie de l'organisation d'iode (figure 3 et tableau 1).
- Elle a présenté des troubles du langage écrit et parlé (a bénéficié de séances d'orthophonie dès l'âge de 3 ans jusqu'à l'âge de 16 ans), une fragilité émotionnelle, des troubles de lecture, une insuffisance de compréhension, des troubles neuropsychologiques tout au long de l'enfance et de l'adolescence, ainsi qu'à l'âge adulte.

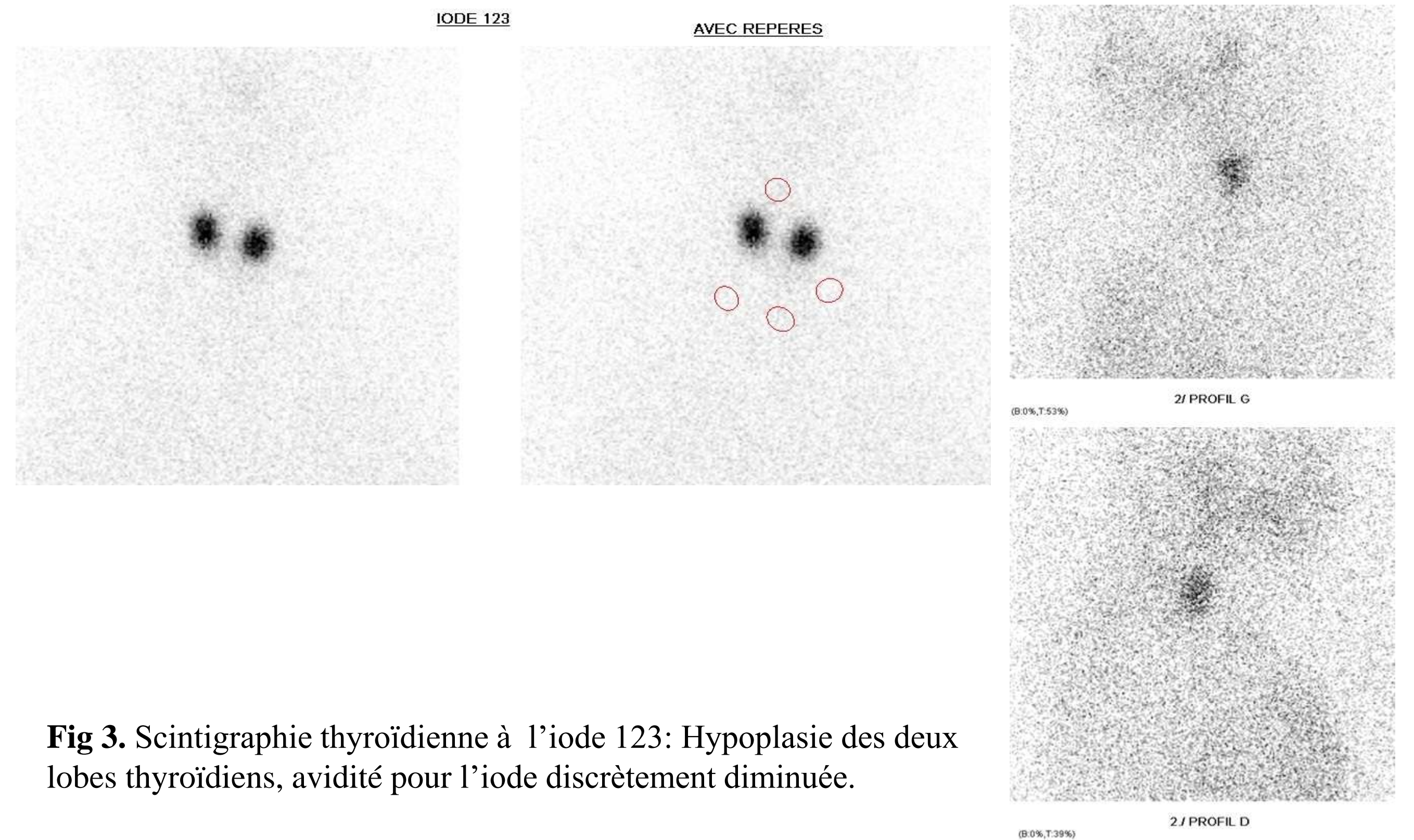


Fig 3. Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123: Hypoplasie des deux lobes thyroïdiens, avidité pour l'iode discrètement diminuée.

Temps	A l'administration	T 15 minutes	T 30 minutes	T 45 minutes
Pourcentage de fixation du Perchlorate	6,41 %	7,17 %	6,46 %	6,80 %

Tableau 1. Absence de diminution du taux de fixation après test au Perchlorate confirmant l'absence de trouble de l'organisation de l'iode.

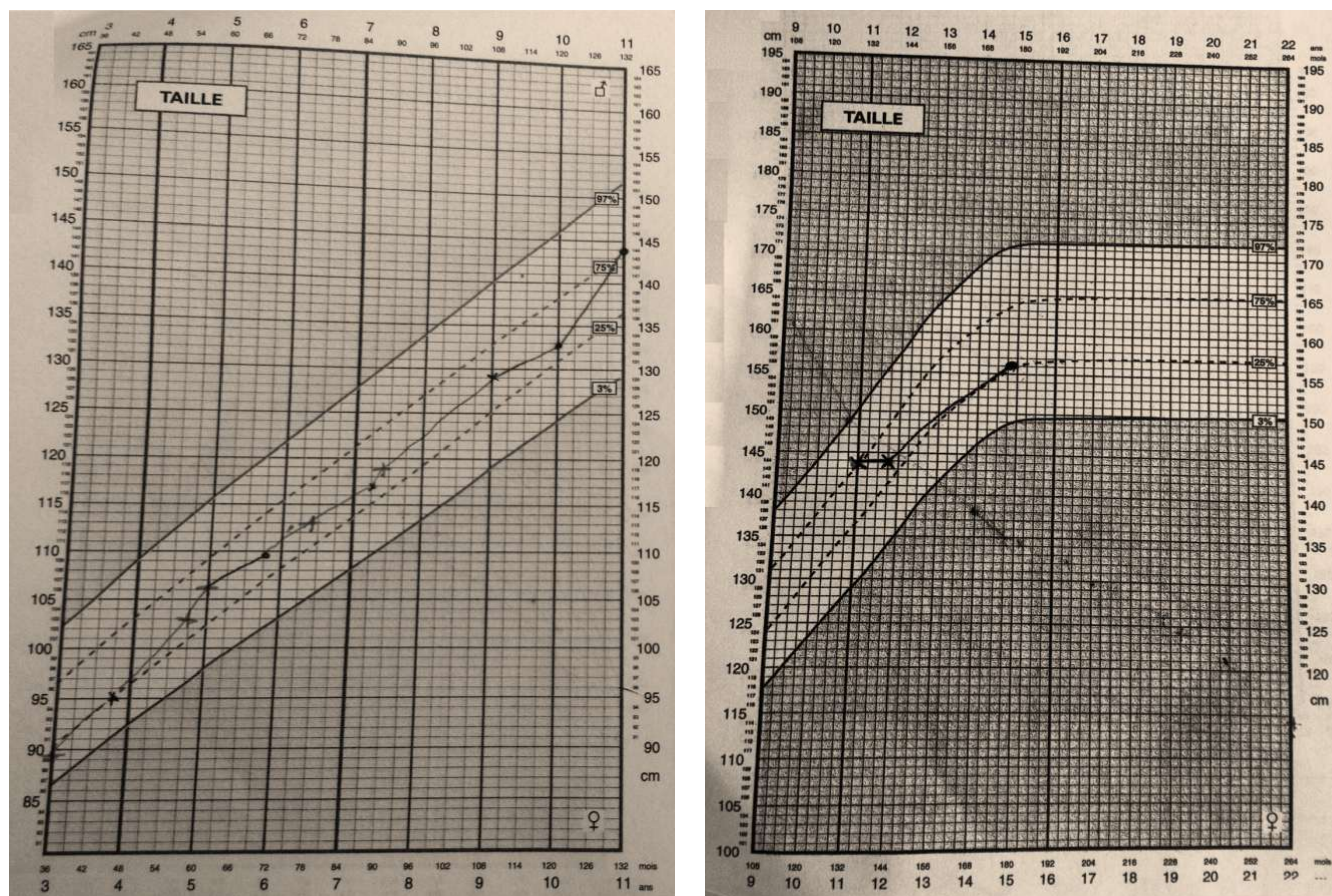


Fig 1. Courbe de croissance : Sous traitement par hormones de croissance entre 10 et 12 ans, la taille est passée de 1m33 à 1m44 avec une taille à l'âge de 15 ans à 1m56.

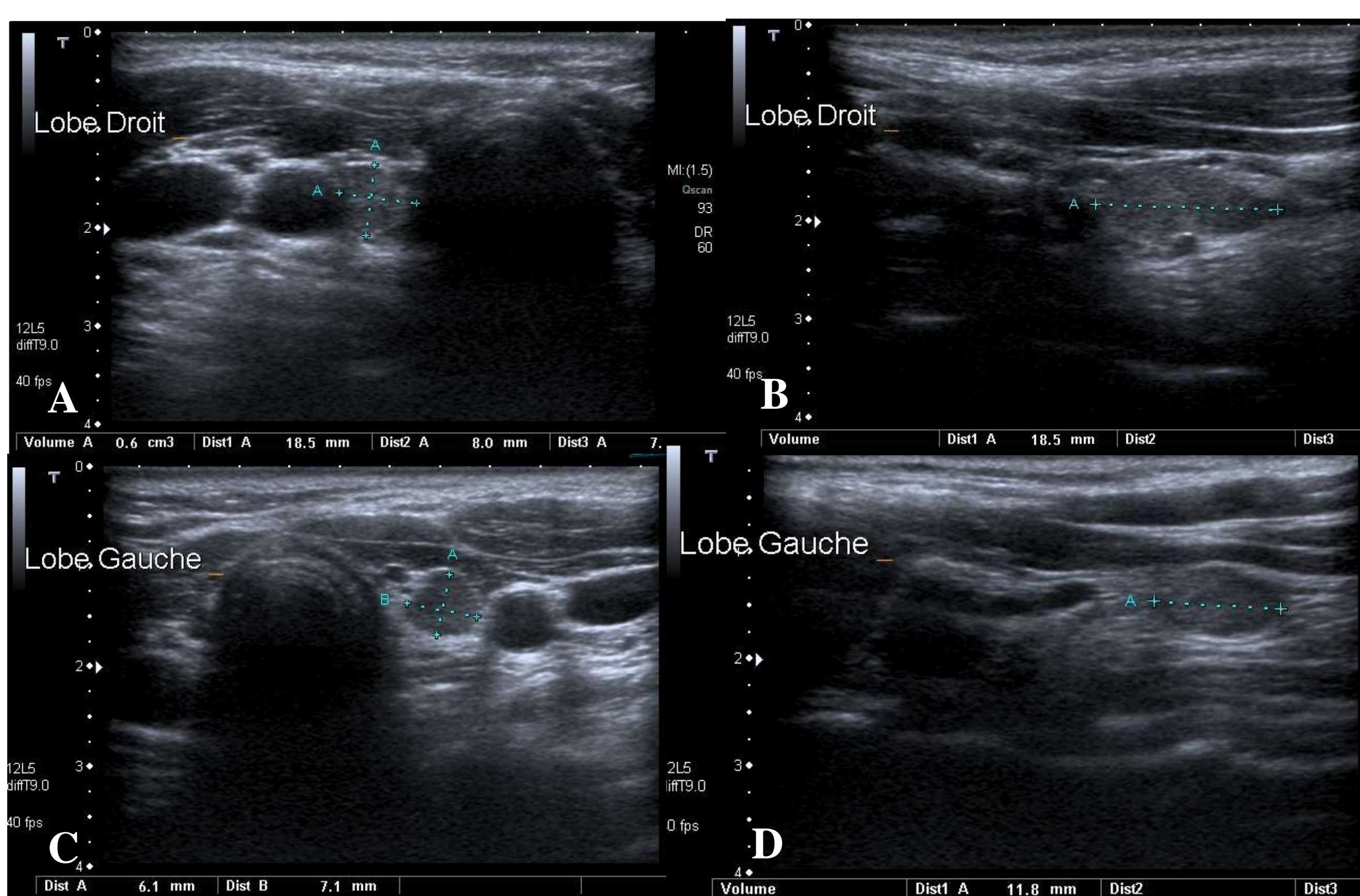


Fig 2. Echographie cervicale. Hypotrophie des deux lobes thyroïdiens. A et B: Lobe thyroïdien droit mesure : 10 X 8 X 18 mm. C et D: Lobe gauche mesure : 6 X 7 X 12 mm.

- Le développement pubertaire s'est fait spontanément, mais à 15 ans la patiente était toujours en aménorrhée primaire. Une IRM pelvienne note alors l'absence d'utérus avec hypoplasie vaginale orientant vers un syndrome de Rokitansky (figure 4). L'analyse génétique par caryotype CGH array révèle une délétion 2q11 2.1 q14.1 de 9.8 mégabases, de novo.

La réserve ovarienne est préservée (AMH à 40.3 pmol/l en phase lutéale) avec des cycles ovulatoires. Actuellement elle pratique une auto-dilatation avec des bougies Egar 28/6.5 cm.

- La dernière échographie cardiaque (2016) était sans particularité, confirmant la régression de la CIA.
- La DMO réalisée en 2016 montre un T score lombaire à +1,2 et un T score à la hanche à +1,18.

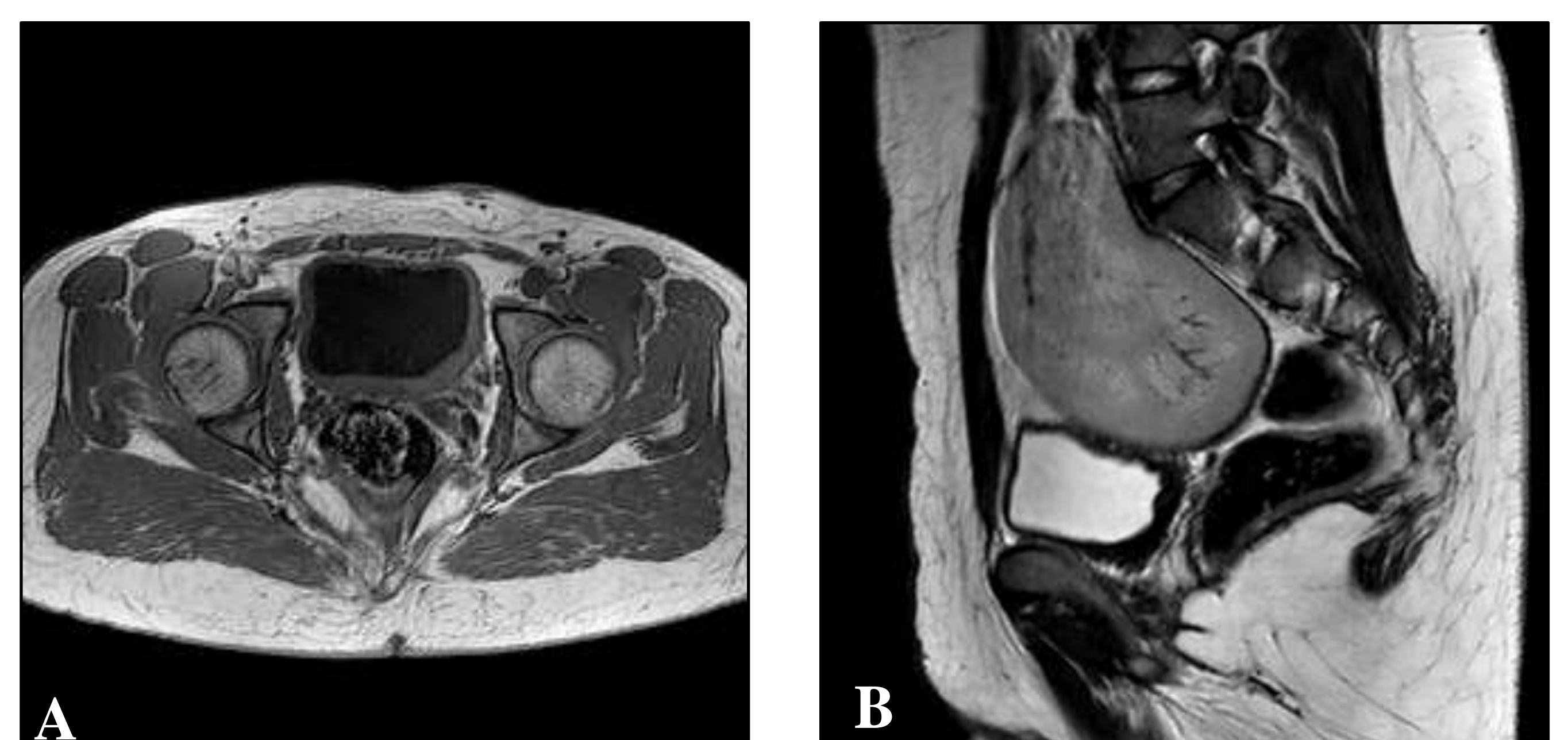


Fig 3. IRM du pelvis: Ovaires en situation haute dans les fosses iliaques. Absence de structure utérine ou de reliquat tubaire. Hypoplasie vaginale. Présence d'une petite image fibreuse linéaire transversale inter-vésico-rectale dans la région périnéale.

Discussion:

La majorité des cas d'HC par dysgénésie thyroïdienne n'a pas de cause connue. Des mutations germinales des gènes des facteurs de transcription impliqués dans l'ontogenèse thyroïdienne (NKX2.1, FOXE1, PAX8, NKX2.5) ont été identifiées dans seulement 3% des patients atteints d'HC par dysgénésie thyroïdienne sporadiques.

L'absence du gène de PAX8 peut expliquer en partie l'HC de la patiente par micro-délétion du chromosome 2.

En effet, près de 10 % des enfants atteints d'HC présentent d'autres malformations notamment cardio-vasculaires dans plus de la moitié des cas. De la même manière, l'association de l'HC et de la CIA pourrait évoquer des mutations du gène du facteur de transcription Nkx2.5 (commun au cœur et à la thyroïde), récemment mises en évidence chez des patients atteints d'HC et de cardiopathie.

Bibliographie:

- [1] Gabor Szinnai. Hypothyroïdie congénitale – mise à jour diagnostic, du traitement et de la génétique. PEDIATRICA Vol. 23 No. 5 2012
- [2] Fabien Magne. Exploration génétique de l'hypothyroïdie congénitale par dysgénésie thyroïdienne. Thèses de l'Université de Montréal 2015.
- [3] M. François, B. Delemer. What's new in the couple thyroid and heart in 2008? Annals of Endocrinology 69 (2008) S37-S43.
- [4] De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. Endocr Rev 2004;25:722-46
- [5] Dentice M, Luongo C, Elefante A, Ambrosio R, Salzano S, Zannini M, et al. Pendrin is a novel in vivo downstream target gene of the TTF-1/Nkx-2.1 homeodomain transcription factor in differentiated thyroid cells. Mol Cell Biol 2005;25:10171-82.
- [6] Belin V, et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). Nat Genet 1998; 19: 67-9.
- [7] Shears DJ, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. Nat Genet 1998; 19: 70-3.