

N Bouhours-Nouet ^{1,2}, A Donzeau ¹, R Coutant ^{1,2}, F Illouz ^{2,3}, N Bouzamondo ⁴, V Moal ⁴, P Rodien ^{2,3}, D Prunier-Mirebeau ^{2,4}.

¹ : Service d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatriques, CHU Angers, France

² : Centre de référence des pathologies rares de la réceptivité hormonale, CHU Angers, France

³ : Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition, CHU Angers, France

⁴ : Service de Biochimie et de Biologie moléculaire, CHU Angers, France

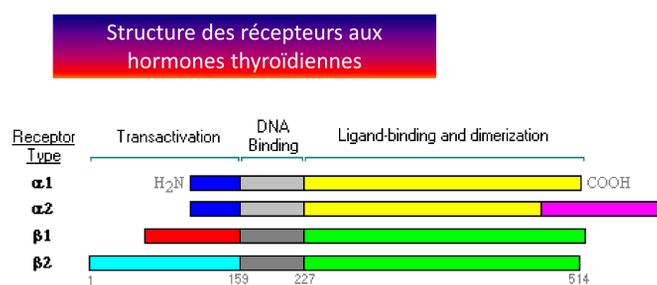
INTRODUCTION

Les mutations du gène *THRA* (codant pour le récepteur TR α des hormones thyroïdiennes) décrites chez l'homme sont exceptionnelles. Depuis 2012, une vingtaine d'anomalies différentes du gène *THRA* ont été rapportées (1-3).

Le phénotype clinique du syndrome de résistance α aux hormones thyroïdiennes semble associer des signes mineurs d'hypothyroïdie congénitale (constipation, bradycardie, retard du développement psychomoteur) non traitée contrastant avec des perturbations discrètes du bilan thyroïdien. Peuvent s'y associer un retard statural et des signes dysmorphiques (macrocéphalie, traits épais, hypertélorisme, membres courts) (3). Ce syndrome est probablement sous diagnostiqué.

Le récepteur TR α des hormones thyroïdiennes appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Les anomalies génétiques ont été identifiées dans le domaine de liaison du ligand et aboutissent à un défaut de liaison de la T3, une interaction anormalement forte avec les corépresseurs et une activité dominante négative sur les récepteurs restés fonctionnels.

Nous rapportons un nouveau variant du gène *THRA* diagnostiqué chez une petite fille de 2 ans devant un tableau clinicobiologique évoquant un « déficit thyroïdienne isolé congénital ».



Phénotype clinique syndrome de résistance α aux hormones thyroïdiennes. D'après (3)

Retard statural
Surpoids
Membres courts
Dysmorphie faciale
Macrocéphalie
Traits épais
Hypertélorisme
Ensellure nasale plate
Macroglossie
Dysplasie cleïdocrânienne
Retard de développement psychomoteur
Déficit cognitif
Bradycardie
Constipation
Hypercholestérolémie
Anémie microcytaire ou macrocytaire

TABLE II
Clinical and biological phenotypes of the α and β syndromes of resistance to thyroid hormones D'après (3)

	RTH α	RTH β
Involved gene	<i>THRA</i>	<i>THRB</i>
Involved receptors	TR α 1 ¹	TR β 1 TR β 2
Clinical phenotype	Mild hypothyroidism (short height, dysmorphic syndrom)	Mild hyperthyroidism (tachycardia, nervousness)
Goiter	No	Yes
ft3	High-normal	High
ft4	Low normal	High
T4/T3 ratio	Low	Low
TSH	Normal or low	High

¹Some mutations of the *THRA* gene also involve non-functional isoforms such as the TR α 2 protein.

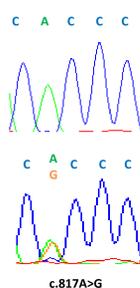
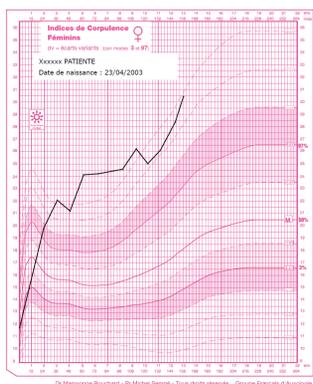
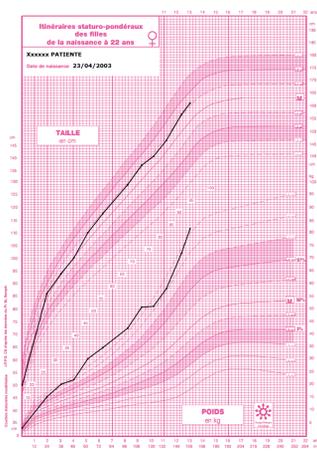
CAS CLINIQUE

La patiente fut adressée à l'âge de 2 ans pour un retard global du développement (pas de langage, marche tout juste acquise, enfant ralentie), une macrocéphalie évolutive à +4 DS et une obésité. Il s'agissait de la 3ème enfant d'une fratrie de 4, nés de parents d'origine guinéenne, non consanguins. Elle était née à terme eutrophe. Son bilan thyroïdien évoquait un déficit thyroïdienne : TSH normale à 2,09 mUI/L (N 0,35-3,5), T4L basse à 6,8 pmol/L (N 7,5-21,1). Les autres axes hypophysaires étaient normaux. Il existait une anémie microcytaire hypochrome régénérative (Hb 9,1 g/dL; VGM 70,6 fl) en rapport avec une hémoglobinosose C hétérozygote et une carence martiale. L'IRM cérébrale retrouvait une hypoplasie antéhypophysaire mais pas d'hydrocéphalie. Les séquençages des gènes de la TRH et de son récepteur étaient normaux.

Sous L Thyroxine, suivi orthophonique et prise en charge en psychomotricité bihebdomadaires prolongés (CAMPS puis CMPP puis SESSAD), le développement psychomoteur a évolué favorablement. A 13 ans, sa taille est à +1 DS, l'obésité persiste (IMC à 30 kg/m²) ainsi que la macrocéphalie à + 5DS. Elle est scolarisée en 6ème (2 ans de retard).

Sous traitement, la TSH était le plus souvent indosable, la T4L normale ou haute (entre 11 et 25 pmol/L), mais la T3L constamment élevée (entre 5.8 et 12.5 pmol/L) (voir tableau). A posteriori, la T3L initiale l'était également (9.6 pmol/L).

Ce profil thyroïdien (ratio T4L/T3L diminué) et la macrocéphalie nous ont finalement fait évoquer une anomalie du gène *THRA*. Ceci nous a permis d'identifier chez la patiente un nouveau variant hétérozygote du gène *THRA* c.817A>G au niveau du codon 273. Il est situé dans le domaine de liaison à l'hormone. Ce variant, jamais décrit dans la littérature, n'a pas été retrouvé chez sa mère ni dans la fratrie. Le père n'a pas pu être testé.



	2 ans	2 ans 5 mois	5 ans	7 ans 3 mois	13 ans
Lthyroxine (µg/kg/j)	Non traitée	3	2,3	Arrêt ttt dps 3 semaines	1,5
TSH (mUI/L)	2,09 (N 0,35-3,5)	0,09 (N 0,35-3,5)	1,1 (N 0,54-4,5)	15 (N 0,66-4,1)	<0,01 (N 0,35-4,9)
FT4 (pmol/L)	6,8 (N 7,5-21,1)	17,1 (N 7,5-21,1)	12,2 (N 11-22,5)	11 (N 11,6-21,5)	15,4 (N 9-19)
FT3 (pmol/L)	9,6 (N 3,8-6)	8,3 (N 3,8-6)	8 (N 3-9,1)	7,4 (N 4,1 - 7,9)	8,2 (N 2,6-5,7)

Localisation de la mutation dans le récepteur TR α



Codon 273 : Mutation p.Thr273Ala
AF1 et AF2 : zones régulatrices
DBD : Domaine de liaison à l'ADN
LBD : Domaine de liaison du ligand

Mutation de notre patiente dans le gène *THRA*

CONCLUSION

Nous avons attribué les anomalies du bilan thyroïdien de notre patiente pendant plusieurs années à un déficit thyroïdienne isolé. Suite à la description des premiers cas de mutations de *THRA*, nous avons remis ce diagnostic en question du fait notamment d'une macrocéphalie.

Devant un déficit thyroïdienne isolé, il est important de doser la T4L mais aussi la T3L, afin de rechercher une augmentation isolée de T3L ou un ratio T4L/T3L diminué qui pourront évoquer une anomalie du gène *THRA*.

REFERENCES

- 1.Bochukova E, et al. N Engl J Med 2012; 366:243-9.
- 2.Van Mullem A, et al. N Engl J Med 2012; 366: 1451-3.
- 3.Vlaeminck-Guillem, et al. Presse Med 2015; 44: 1103-12.

L'auteur de ce poster précise qu'il n'a pas de conflit d'intérêt.