

Déficit thyroïdote et IGSF1

Dr Sarah Castets
APHM, Marseille



Déficit thyroïdote

- Rare : autour de 1/13 000
- Le plus souvent s'intègre dans CPHD
- Plus rarement isolé

Lauffer, Front Endocrinol, 2021

- Pas de dépistage néonatal en France

Présentation clinique

✓ **Points d'appel d'hypothyroïdie néonatale**

- Ictère, hypotonie, hypothermie, difficultés d'alimentation, myxoedème, macroglossie
- Mais parfois pauvres voire absents

✓ **Chez l'enfant:** symptomatologie modérée

- retard de croissance staturale, surpoids, asthénie, lenteur, constipation, trouble du neurodéveloppement

✓ **Chez l'adulte :** symptomatologie modérée

✓ **Autres atteintes lésionnelles selon le gène concerné**

✓ **Diagnostics dans le cadre du dépistage familial :** cas asymptomatiques ou paucisymptomatiques

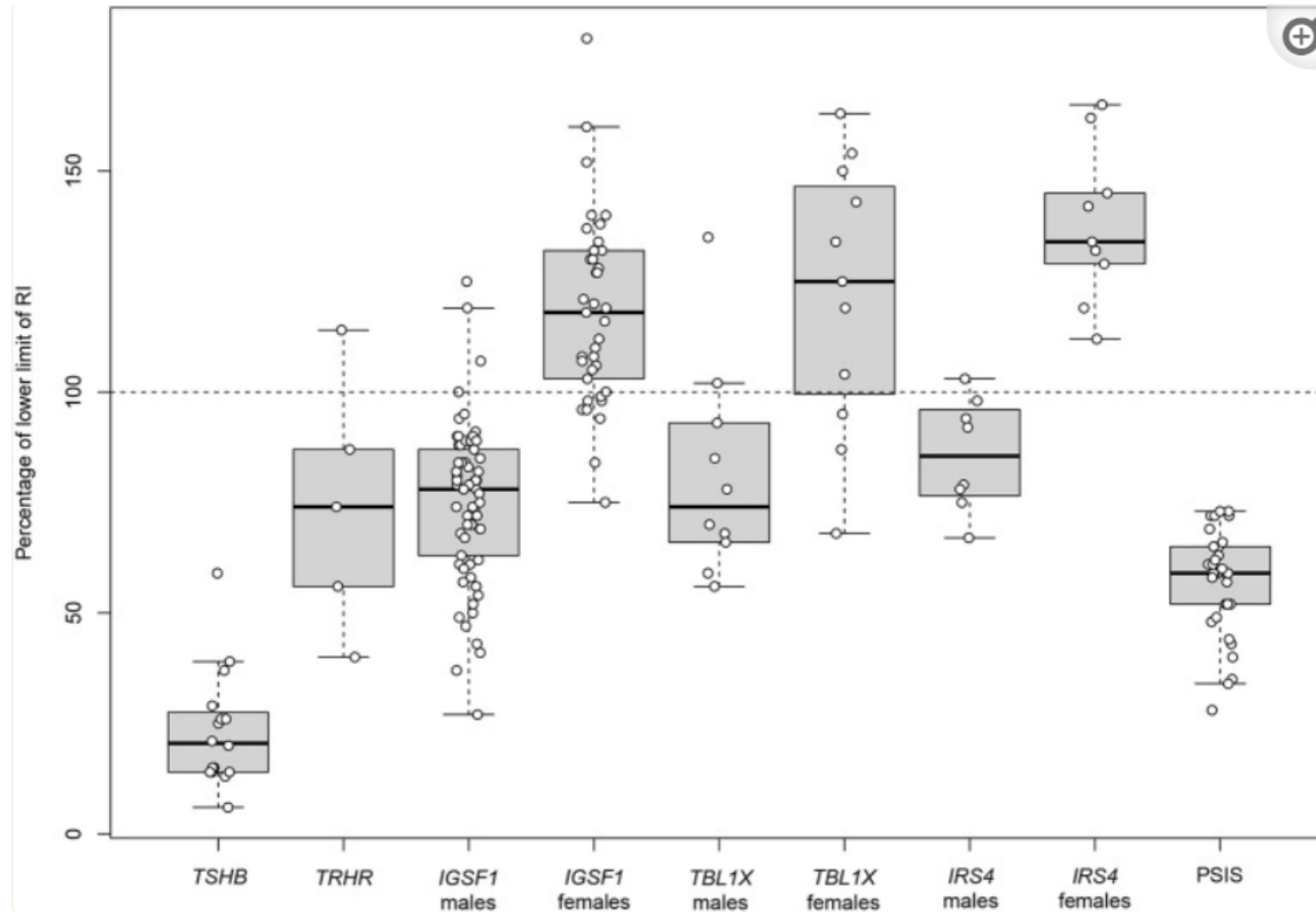
En pédiatrie

✓ Utiliser normes selon l'âge et la méthode de dosage

TABLE 1. Reference values for FT₄, TSH, T₄, T₃, rT₃, and TBG at selected ages

Age	SDS				
	-2	-1	0	1	2
FT₄ (pmol/liter)					
Day of birth	12.12	15.81	21.78	32.65	56.54
1 week	12.32	15.91	21.61	31.65	52.54
1 month	12.81	16.12	21.12	29.28	44.33
3 months	13.41	16.28	20.31	26.29	36.83
6 months	13.82	16.35	19.74	24.47	31.39
1 yr	14.14	16.37	19.23	23.02	28.22
2 yr	14.29	16.30	18.83	22.06	26.32
5 yr	13.93	15.79	18.10	21.02	24.81
8 yr	13.39	15.20	17.46	20.33	24.07
12 yr	12.72	14.49	16.71	19.55	23.28
15 yr	12.31	14.05	16.24	19.05	22.76
18 yr	11.96	13.68	15.84	18.63	22.33
TSH (mU/liter)					
Day of birth	2.43	3.84	6.44	11.75	24.03
1 day	1.90	3.21	5.54	9.76	17.58
2 days	1.40	2.61	4.64	7.94	13.10
3 days	0.94	2.03	3.75	6.24	9.65
4 days	0.60	1.48	2.85	4.63	6.82
1 wk	0.58	1.18	2.14	3.57	5.58
1 month	0.58	1.18	2.14	3.57	5.57
3 months	0.58	1.18	2.14	3.57	5.57
6 months	0.58	1.18	2.14	3.56	5.56
1 yr	0.57	1.17	2.13	3.55	5.54
2 yr	0.57	1.17	2.12	3.53	5.51
5 yr	0.56	1.15	2.08	3.47	5.41
8 yr	0.55	1.12	2.04	3.40	5.31
12 yr	0.53	1.09	1.98	3.31	5.16
15 yr	0.52	1.07	1.94	3.23	5.05
18 yr	0.51	1.05	1.90	3.16	4.93

Etiologies génétiques

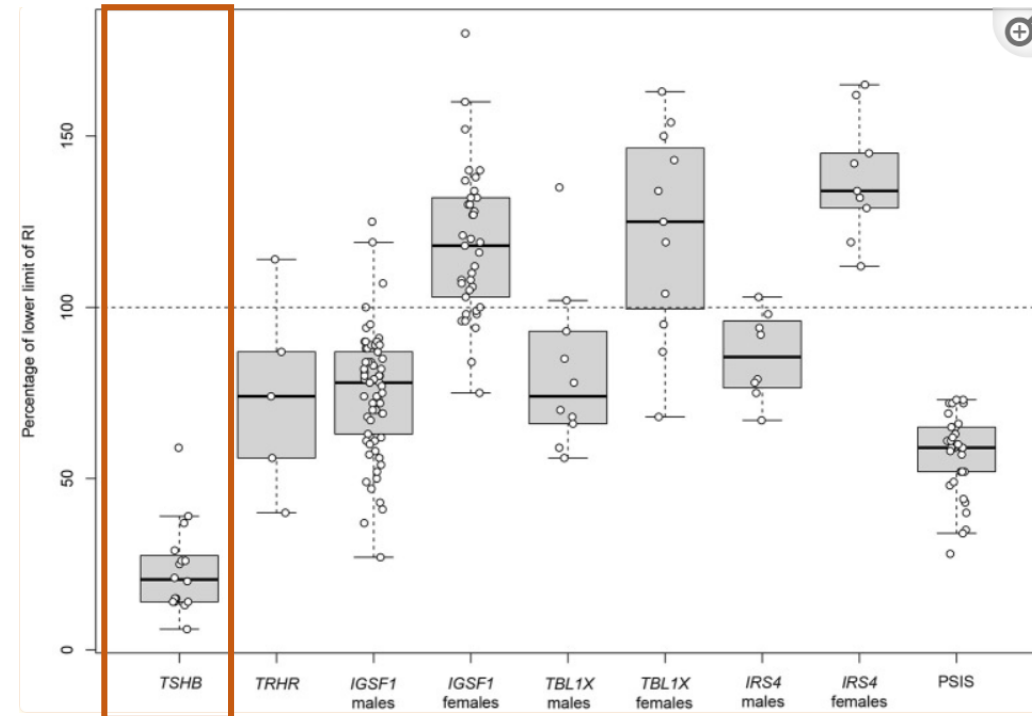
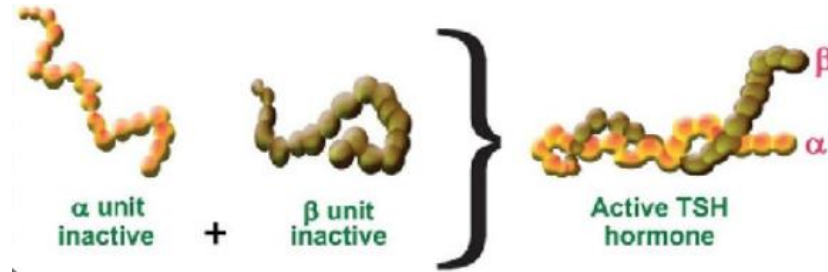


Etiologies génétiques

- **TSHB**

Transmission autosomique récessif

Déficit profond



Etiologies génétiques

- **TSHB**

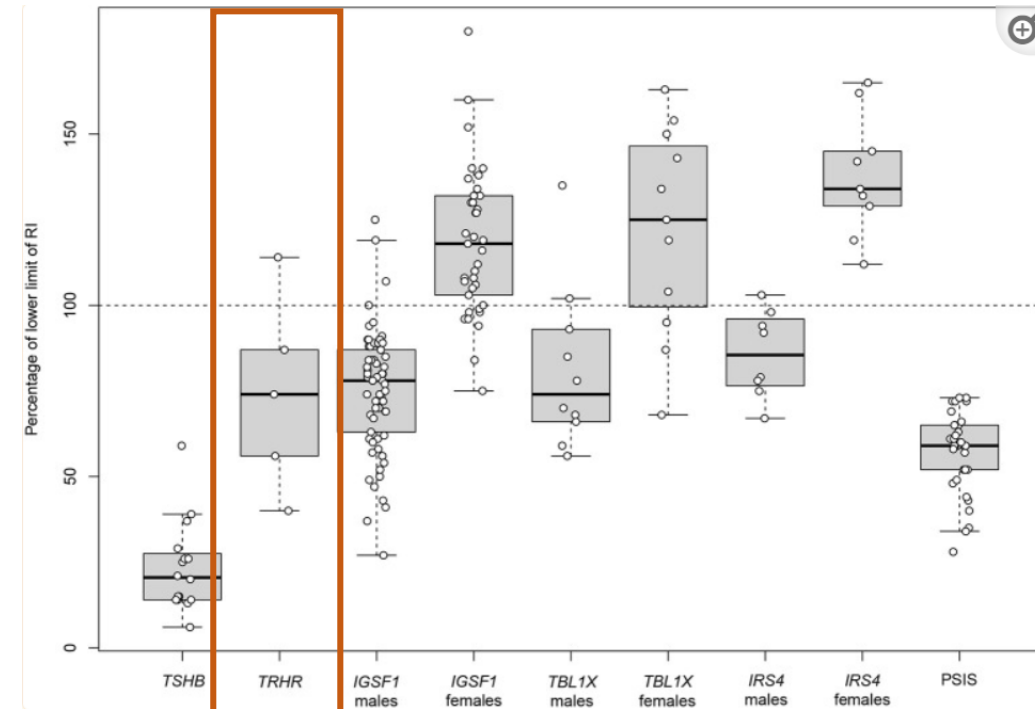
Transmission autosomique récessif

Déficit profond

- **TRHR**

Transmission autosomique récessif

Déficit modéré à léger



Etiologies génétiques

- **TBL1X**

Transmission liée à l'X, pénétrance incomplète

Déficit modéré à léger

Déficit auditif

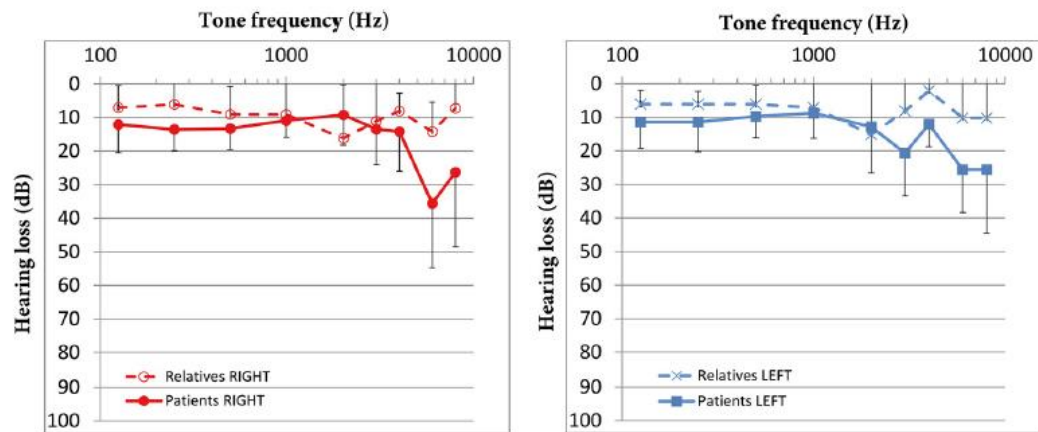
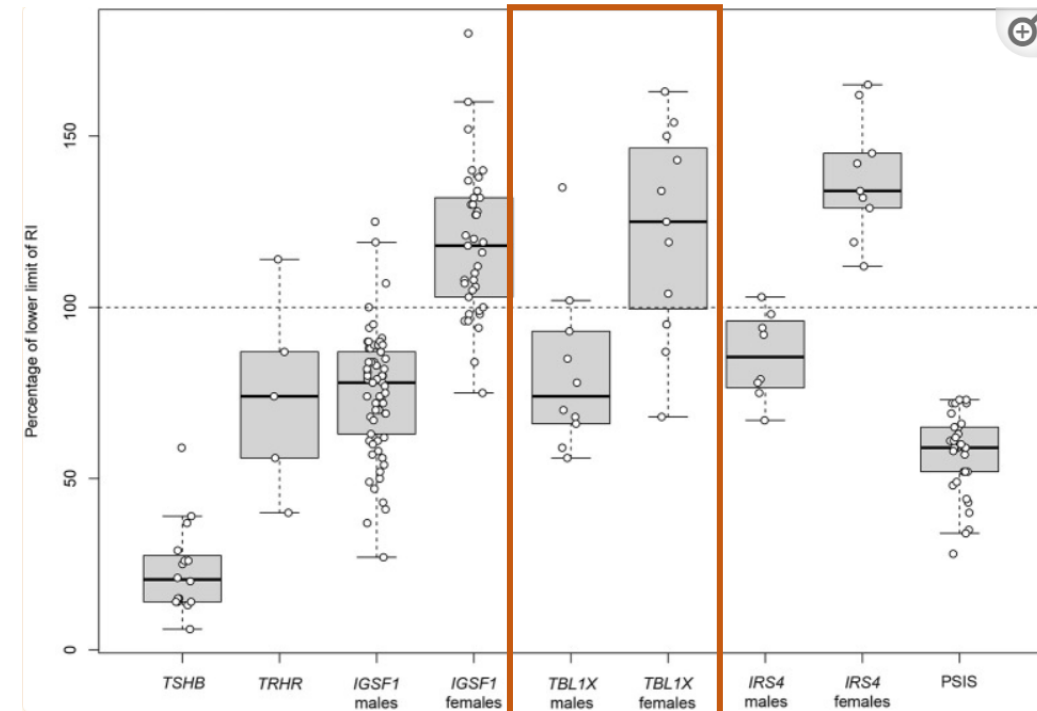


Figure 4. Mean and SD of decibels of hearing loss. Hearing loss per frequency in the right (left panel) and left ear (right panel) of individuals with a mutation (solid line) and relatives without a mutation (dashed line).

Heinen, *JCEM*, 2016



Lauffer, *Front Endocrinol* 2021

Etiologies génétiques

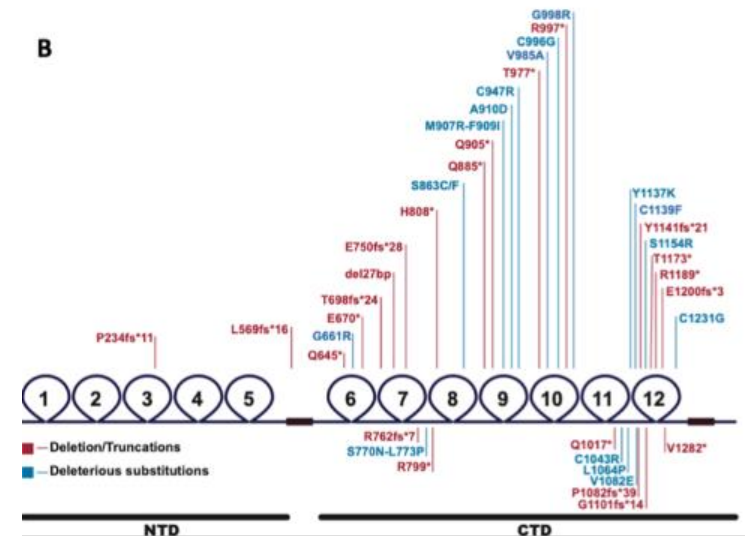
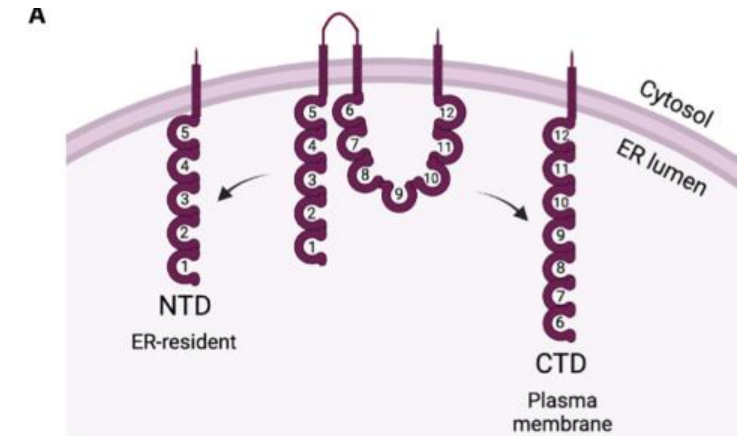
- **IGSF1**

Décrit initialement en 2012 (Sun et al. Nat Genet, 2012)

Principale cause de CCH isolé

Transmission liée à l’X

Immunoglobulin superfamily, member 1



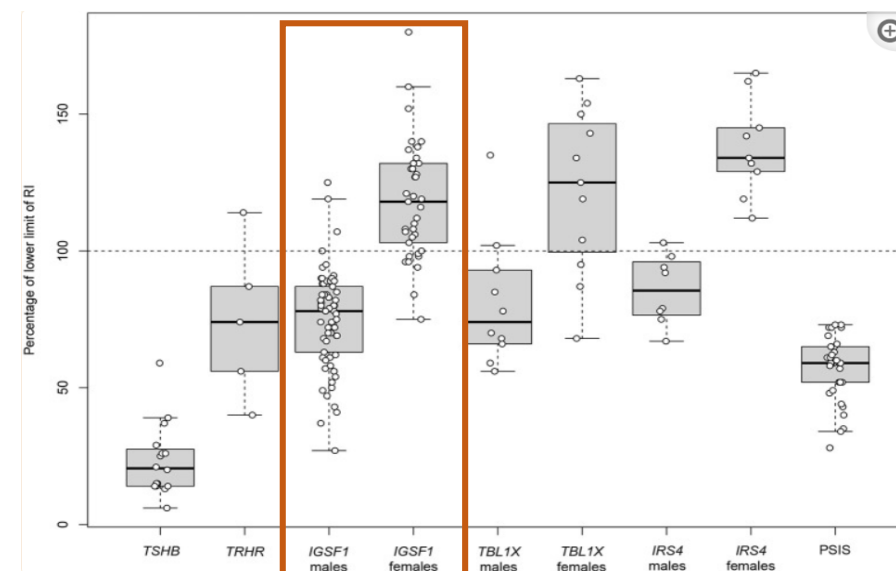
Déficit en IGSF1

Homme

- Hypothyroïdie centrale
- Macro-orchidie (possible dès l'enfance)
- \pm Retard pubertaire
- \pm Hypoprolactinémie
- \pm GHD transitoire dans l'enfance, augmentation IGF1 chez l'adulte
- Surpoids et risque de sd métabolique

Femme

- \pm Hypothyroïdie centrale
- \pm Retard pubertaire
- \pm Hypoprolactinémie

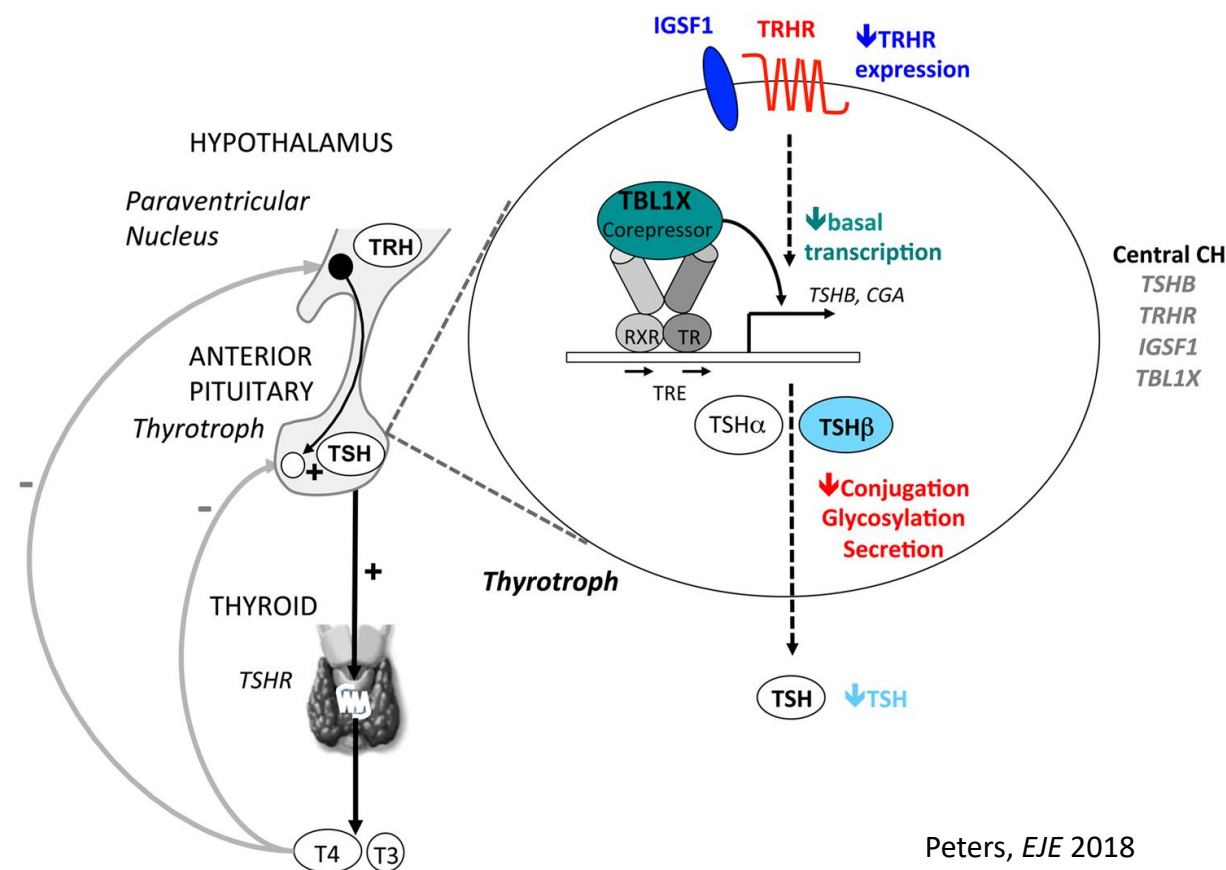


Déficit en IGSF1

Exprimé dans l'hypophyse (cellules thyroïotropes, somatotropes et lactototropes), le cerveau et les testicules

Fonction précise pas encore connue

✓ Défaut de réponse hypophysaire au TRH ?



Déficit en IGSF1

✓ Mécanisme de l'atteinte testiculaire ?

- Hypothyroïdie ?

- Augmentation de la fonction sertolienne ?

FSH/LH élevé (autour de 2)

Hypothèse : interaction avec inhibine B ou activines ? Pas retrouvé

Pas de corrélation entre taux de FSH et volume testiculaire

Spermatogenèse normale

- Rôle intra-testiculaire d'IGSF1 ?

Grande variabilité

Sévérité et présentation très variables

- Période néonatale avec **signes sévères**
- Plus tardif **sur retard psychomoteur et surpoids**
- **Retard de croissance** en période péripubertaire (GHD transitoire)
- Enquête familiale autour d'un cas

Variabilité intrafamiliale

Variabilité dans le temps

Conséquences neurocognitives

Retard psychomoteur décrit dans les formes sévères de CCH (mutation *TSHB*)

Fonction cognitive globale normale en général dans les autres formes de CCH

Dans CCH par déficit IGSF1 a été décrit :

- ✓ **diminution vitesse de traitement** (sujets traités précocement)
- ✓ **troubles de l'attention** (sujet sans traitement)

Joustra et al. Clin Endocrinol 2016

Naafs et al. J Clin Endocrinol Metab 2021

**Original
Research**

R Fourneau and others

IGSF1 and thyrotropin deficiency

187:6

787–795

IGSF1 mutations are the most frequent genetic aetiology of thyrotropin deficiency

Rachel Fourneau^{1,2,3}, Rachel Reynaud^{1,3,4}, Gregory Mougel^{1,3,5}, Sarah Castets^{1,3,4}, Patricia Bretones⁶, Benjamin Dauriat⁷, Thomas Edouard^{ID⁸}, Gerald Raverot^{ID⁹}, Anne Barlier^{1,3,5}, Thierry Brue^{ID^{1,2,3}}, Frederic Castinetti^{ID^{1,2,3}} and Alexandru Saveanu^{1,3,5}

Table 1 Characteristics of the whole cohort (index cases).
Values are presented in percentages, median, and IQR.

	Cas index (=64)	n*
ITSHD patients	22 (34.4%)	22
TSHD-GHD patients	42 (65.6%)	42
Sex		64
Males	44 (68.7%)	
Females	20 (31.3%)	
Median age at genetic analysis	14.2 (4.1–19.9)	64
Median age at TSHD diagnosis	9 (0.8–14)	41
Median age at GHD diagnosis	4 (1.7–10)	25
Familial cases	12 (24.5%)	49
Consanguineous cases	7 (17.5%)	40
MRI anterior pituitary anomalies	21 (44.7%)	47
Percent with likely pathogenic and pathogenic variants	17 (26.5%)	64

*Number of cases with available information in the database.
Age is in years.

Résultats

- **Pour les patients ITSHD (n=22) : 8 mutations (36.4%)**
 - 6 IGSF1
 - 2 TSH β

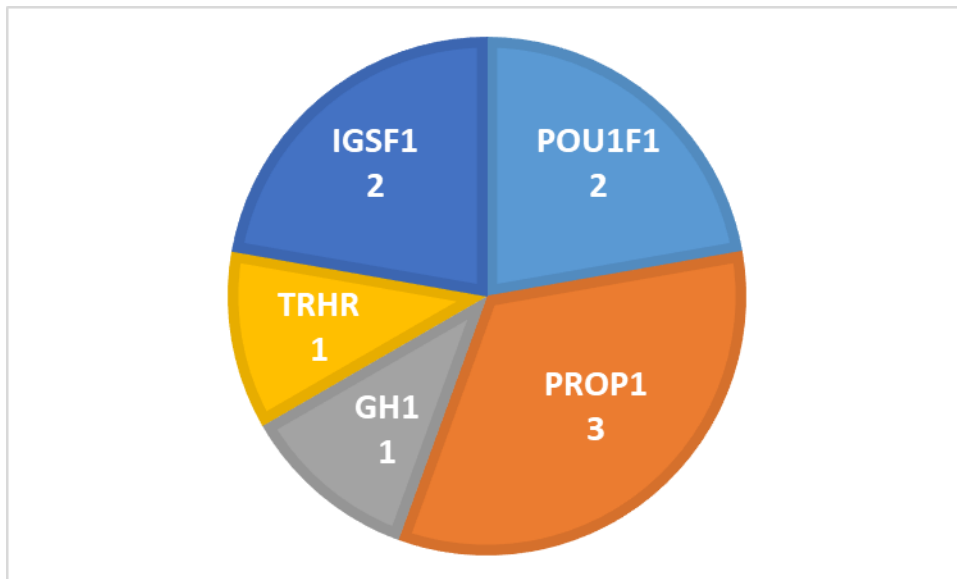
Résultats

- **Pour les patients ITSHD (n=22) : 8 mutations (36.4%)**

6 IGSF1

2 TSH β

- **Pour les patients TSHD + GHD (n=42) : 9 mutations (21.4%)**



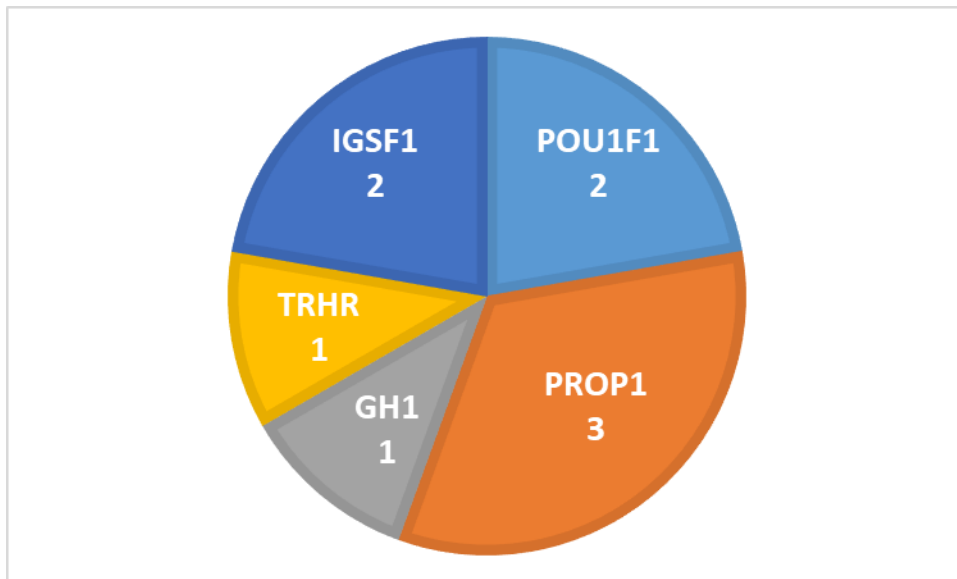
Résultats

- **Pour les patients ITSHD (n=22) : 8 mutations (36.4%)**

6 IGSF1

2 TSH β

- **Pour les patients TSHD + GHD (n=42) : 9 mutations (21.4%)**



Mutations *IGSF1*

6 nouveaux variants pathogène (1) ou probablement pathogènes (5)

Tous responsables d'une région C-terminale d'*IGSF1* non fonctionnelle

- Haploinsuffisance
- Protéine tronquée

Présentation clinique mutations *IGSF1*

6 patients avec ITSHD :

- 3 diagnostics en période néonatale avec **signes sévères**
 - Dont 1 avec hormones thyroïdiennes indosables
- 3 diagnostics plus tardifs sur **retard psychomoteur** et **surpoids**

2 patients avec TSHD + GHD :

- **Retard de croissance** en période péripubertaire
- GHD transitoire
- 1 avec surdité congénitale

IRM normales

Tableaux cliniques très variables

Etiologies génétiques du déficit thyroïdienne

> 50% sans diagnostic étiologique

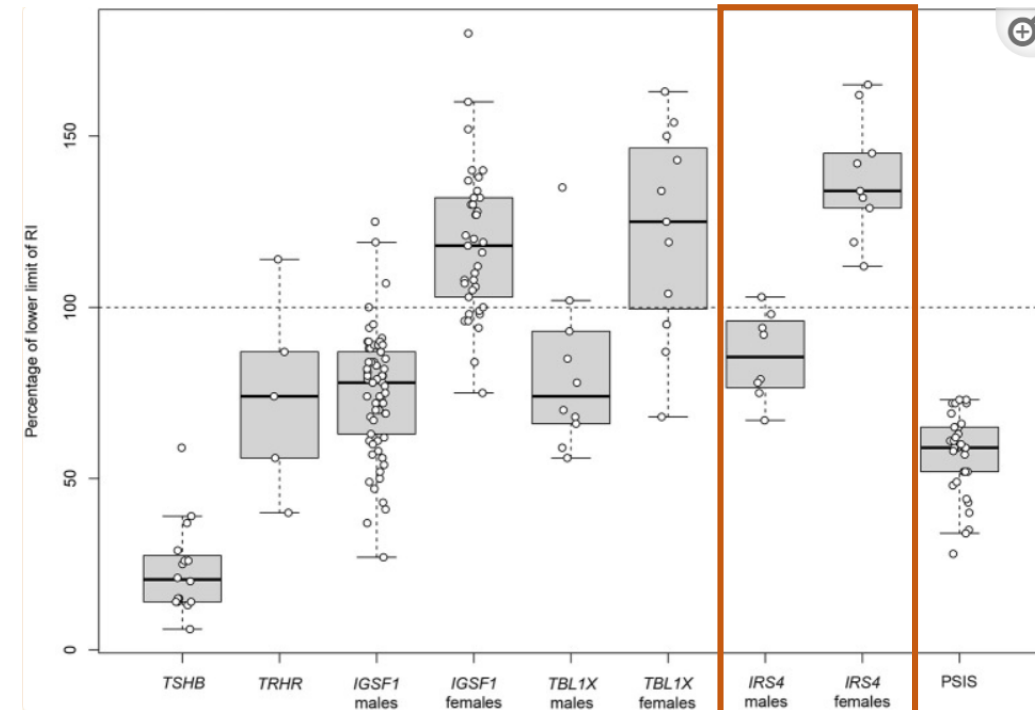
- Environnement ?
- Variants introniques ou dans régions promotrices de gènes connus ?
- Autres gènes ?

Etiologies génétiques

- **ISR4**

Dernier gène décrit (2018)

Transmission liée à l'X



Conclusion

- ✓ **Déficit en IGSF1 : cause la plus fréquente de déficit thyroïdienne congénital isolé**
 - ✓ Bon rendement des analyses génétiques pour TSHD
- ✓ Mécanismes physiopathologiques à élucider
- ✓ Pathologie potentiellement sévère, possibles conséquences cognitives
- ✓ Importance de reconnaître les signes néonataux
- ✓ Importance du conseil génétique

Merci pour votre attention

