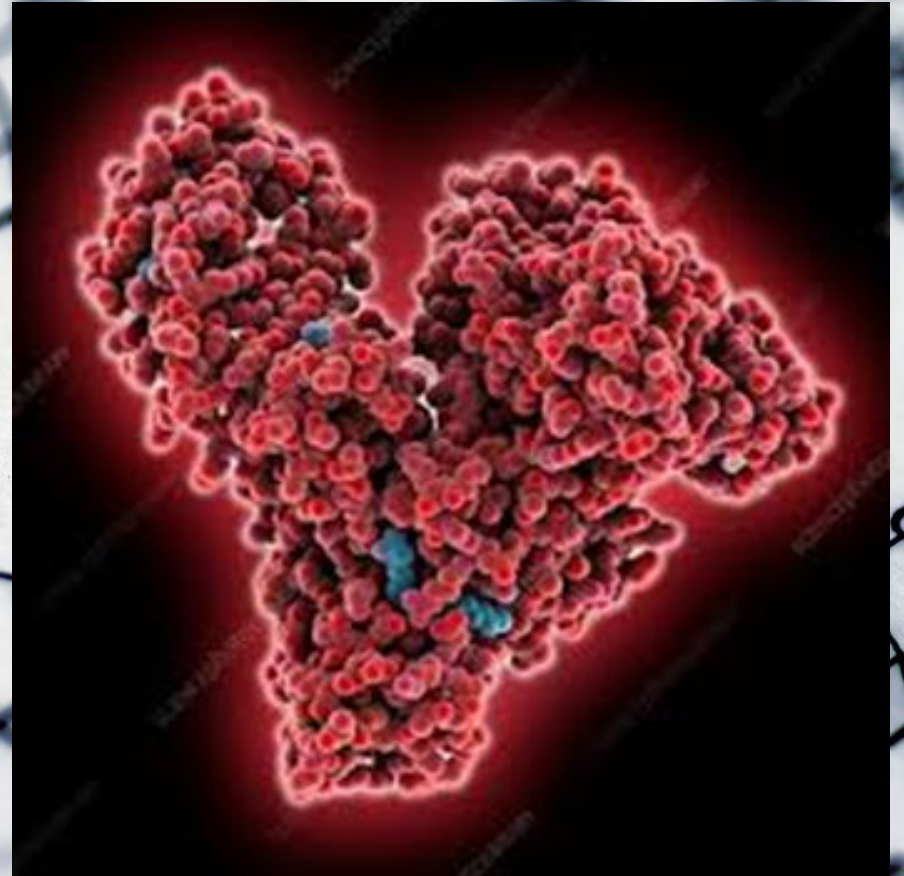


Mutations des protéines liant les hormones thyroïdiennes

Fleur Wolff, LHUB-ULB, Corata Belgique,
19-20 septembre 2024



Plan

Introduction

⑩ Hormones thyroïdiennes (TH)

- Fonctions
- Transport
 - ⑩ TBG
 - ⑩ TTR
 - ⑩ ALB

Cas cliniques

Mutations impactant les protéines liant les TH

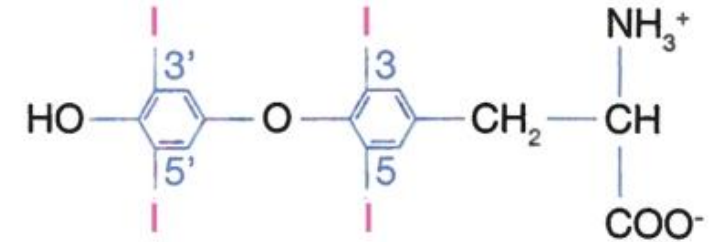
Diagnostic différentiel

Points importants

Introduction

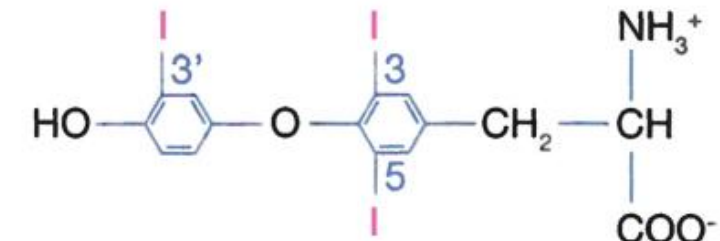
Hormones thyroïdiennes

- ✓ Thyroxine (T4)
 - Production majoritaire par glande thyroïdienne (85%)
- ✓ Triiodothyronine
 - Production par glande thyroïdienne (15%)
 - Production majoritaire par périphérique de la T4 (Désiodinases)



T4

(3,3',5,5'-tetraiodo-L-thyronine)



T3

(3,3',5-triiodo-L-thyronine)

Introduction

Hormones thyroïdiennes – fonctions métaboliques

- ✓ Thermorégulation
- ✓ Croissance osseuse
- ✓ Métabolisme glucidique, protéique, lipidique
- ✓ Erythropoïèse
- ✓ Développement neuronal



BOX 57.5 Clinical Manifestations of Thyrotoxicosis

Symptoms

Nervousness, stroke, agitation or irritability
 Fatigue, lethargy
 Weakness
 Increased perspiration
 Heat intolerance
 Tremor
 Hyperactivity
 Palpitation
 Appetite change (usually increase)
 Weight change (usually weight loss)
 Increased bowel movement
 Menstrual disturbances

Signs

Hyperactivity
 Tachycardia or atrial arrhythmia
 Systolic hypertension
 Warm, moist, smooth skin
 Stare and eyelid retraction
 Tremor
 Hyperreflexia
 Muscle weakness
 Goiter
 Thyroid bruits (with Graves disease, exophthalmos, pretibial myxedema, onycholysis, thyroid acropachy)
 Digital clubbing, swelling of digits and toes
 Periosteal reaction at extremities of bones

BOX 57.4 Clinical Manifestations of Hypothyroidism

Symptoms

Fatigue
 Lethargy
 Sleepiness
 Mental impairment
 Depression
 Cold intolerance
 Hoarseness
 Dry skin
 Hair loss
 Decreased perspiration



Appetite
 Menstrual disturbances (typically menorrhagia) and infertility
 (usually absent, may be present)
 Slow movements
 Slow speech
 Hoarseness
 Bradycardia
 Dry skin
 Loss of outer lateral eyebrow
 Nonpitting edema (myxedema) (caused by accumulation of glycosaminoglycans in subcutaneous and other interstitial tissue)
 Carpal tunnel syndrome
 Psychosis
 Galactorrhea
 Hyporeflexia
 Delayed relaxation of reflexes
 Myopathy

Introduction

Hormones thyroïdiennes – Transport

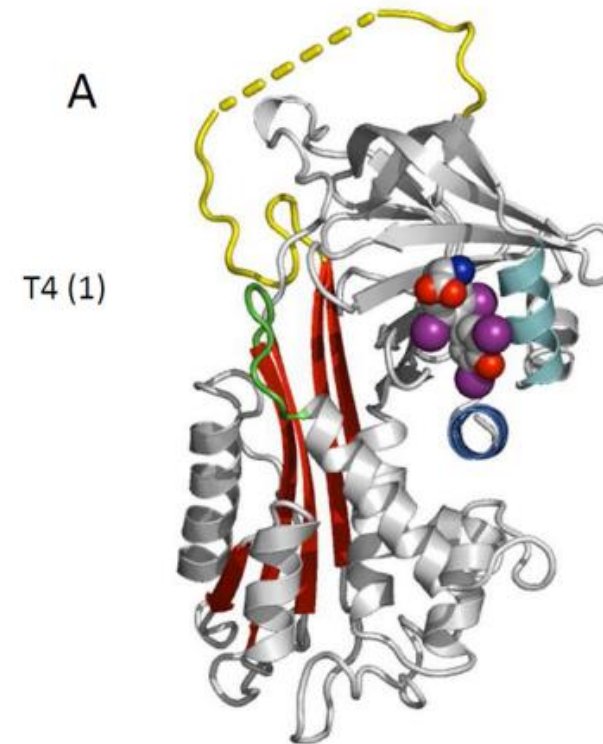
- ✓ Molécules hydrophobes
- ✓ Fraction liée:
 - 99.97% T4
 - 99.7% T3
- ✓ Protéines porteuses
 - Thyroxine-binding globulin (TBG)
 - Transthyrétine (pré-albumine)
 - Albumine



Introduction

Hormones thyroïdiennes – Transport- TBG

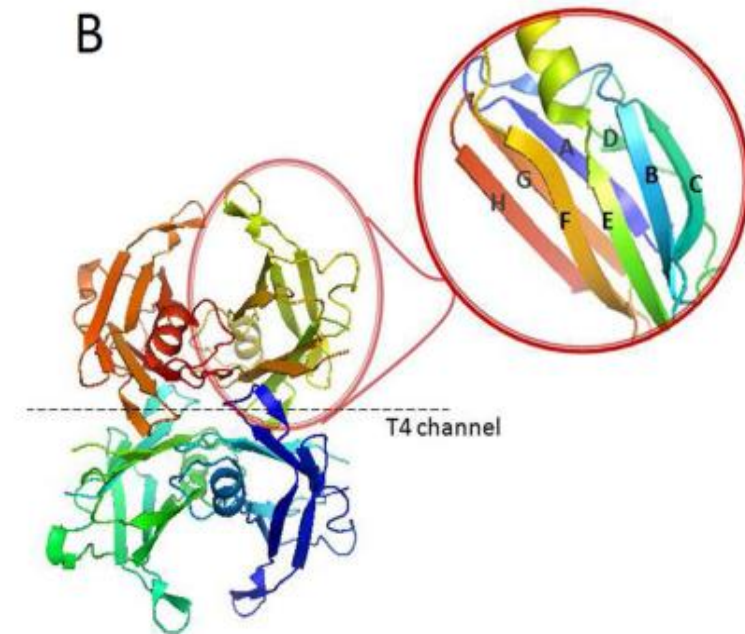
- ✓ Protéine de 54 kDa - monomère
- ✓ Concentration sérique de 16 mg/L
- ✓ T1/2: 5 jours
- ✓ Liaison des TH avec une haute affinité
- ✓ Lie 75% de la T4 et T3 circulantes



Introduction

Hormones thyroïdiennes – Transport- Transthyrétine (pré-albumine)

- ✓ Protéine non glycosylée de 55 kDa -tétramère
- ✓ Concentration sérique de 250 mg/L
- ✓ T1/2: 2 jours
- ✓ Liaison des TH avec une affinité modérée
- ✓ Lie 15-20% de la T4 et 5% de la T3 circulantes



Introduction

Hormones thyroïdiennes – Transport- Albumine

- ✓ Protéine de 66.5 kDa
- ✓ Concentration sérique de 42 g/L
- ✓ T1/2: 15-19 jours
- ✓ Liaison des TH avec une faible affinité
- ✓ Lie 5% de la T4 et 20% de la T3 circulantes

| | TBG | TTR | HSA |
|---|---------|----------|---------|
| Molecular weight (K daltons) | 54* | 55 | 66.5 |
| Structure | Monomer | Tetramer | Monomer |
| Carbohydrate content (%) | 20 | 0 | 0 |
| Number of binding sites for T ₄ and T ₃ | 1 | 2 | 4 |

| | TBG | TTR | HSA |
|---|-----------|--------------------|-------------------|
| Association Constant, K_a (M⁻¹) | T4 | 1×10^{10} | 2×10^8 * |
| | T3 | 1×10^9 | 1×10^6 |
| Percent bound | T4 | 75 | 20 |
| | T3 | 75 | <5 |
| Serum Concentration (mg/L) | 16 | 250 | 40,000 |
| Half-life (days) | 5 | 2 | 15 |

Cas cliniques

Patiente 1

- ✓ Femme belge de 55 ans
- ✓ Thyroïdectomie (THX) réalisée en 2014 pour maladie de Basedow récidivante (Ac RTSH et Ac TPO ↑↑)
- ✓ Depuis THX, supplémentation en lévothyroxine (doses variables 75 → 100 µg)
- ✓ Suivi biochimique montrant une discordance avec TSH ↔ ou ↑ et T4 libre ↑ → profil attribué à une PS post-prise de lévothyroxine

| Décembre 2022 | Concentration | VR |
|-------------------------|---------------|-----------|
| TSH (mUI/L) - Roche | 4,31 ↑ | 0.27-4.2 |
| FT4 IV (pmol/L) - Roche | 27,5 ↑ | 11.9-21.6 |



Cas cliniques

Patiente 2

- ✓ Fille de la patiente 1
- ✓ 27 ans
- ✓ Référée en endocrinologie pour MAP de fatigue chronique
- ✓ Cliniquement euthyroïdienne
- ✓ Pas de prise de médicaments, ni de CO

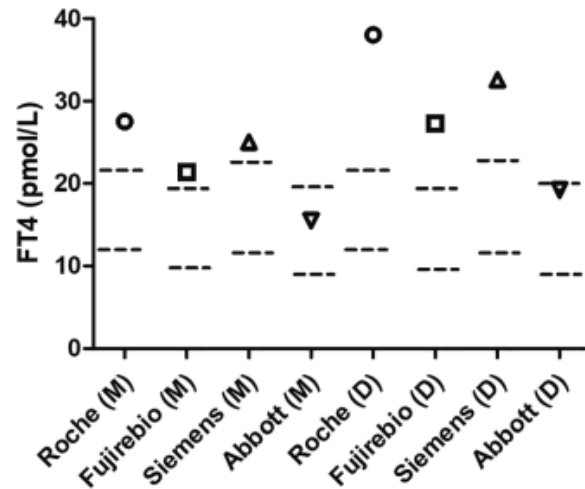
| Janvier 2023 | Concentration | VR |
|-------------------------|---------------|-----------|
| TSH (mUI/L) - Roche | 1,4↔ | 0.27-4.2 |
| FT4 IV (pmol/L) - Roche | 38↑↑ | 11.9-21.6 |



Cas cliniques

Patiente 1 et 2

- ✓ Anomalies héréditaires impactant les tests thyroïdiens??
- ✓ Contact laboratoire et revue de la littérature
- ✓ Dosage de la T4 totale - Roche (X 1.5 VSN) pour la mère et sa fille



- ✓ Séquençage du gène *ALB* demandé



Cas cliniques

Patiente 2

- ✓ En attente des résultats de biologie moléculaire
- ✓ Adressée aux urgences suite à un malaise
- ✓ Demande des tests thyroïdiens
- ✓ Souhait d'initiation d'un traitement anti-thyroïdien (thiamazol) par le médecin urgentiste
- ✓ Explication du possible diagnostic "d'anomalies héréditaires de l'albumine" par la patiente

| Avril 2023 | Concentration | VR |
|-------------------------|---------------|-----------|
| TSH (mUI/L) - Roche | 1,2↔ | 0.27-4.2 |
| FT4 IV (pmol/L) - Roche | 45,1↑↑ | 11.9-21.6 |



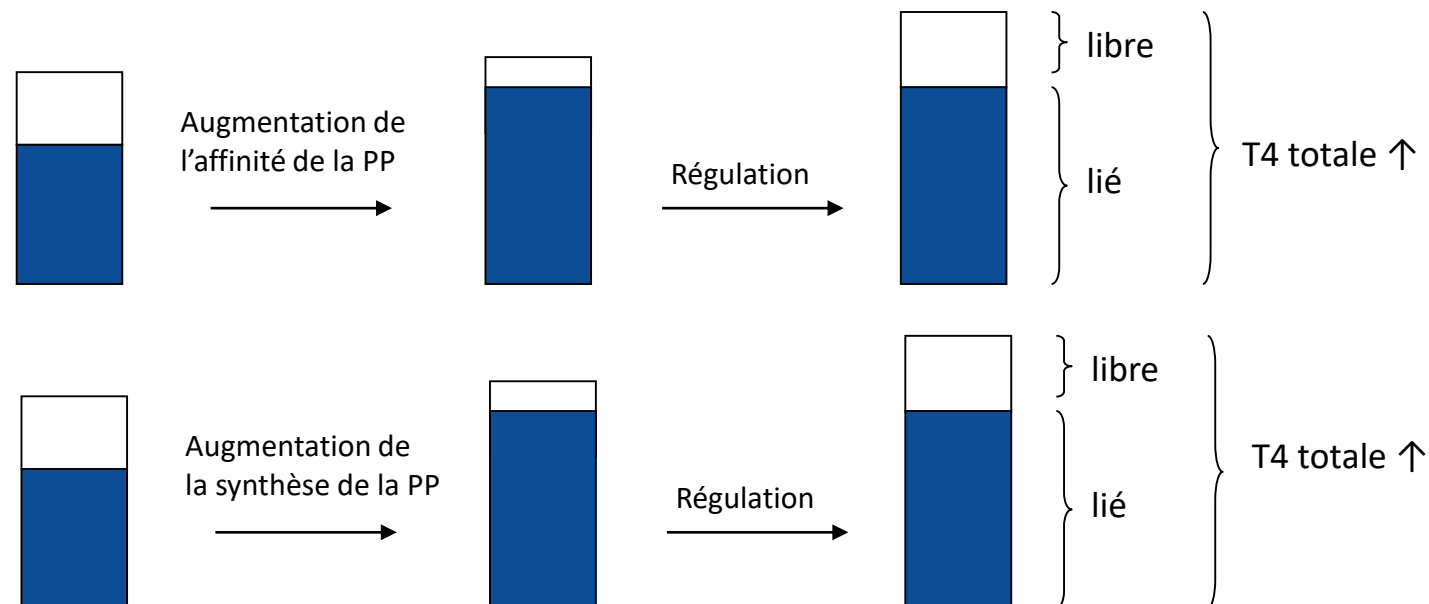
Cas cliniques

Patiente 2

- ✓ Résultats de l'analyse génétique du gène *ALB* par NGS
 - Présence du variant *ALB* (NM_000477.7, GRCh38) :c.725G>A p.(Arg242His) à l'état hétérozygote
 - Mutation retrouvée également à l'état hétérozygote chez la mère de votre patiente
 - Variant décrit dans la littérature scientifique (parfois sous la nomenclature R218H) dans des contextes d'hyperthyroïdisme dysalbuminémique
 - Variant conférant à la protéine une plus grande affinité pour T4 par rapport à la protéine sauvage, induisant par conséquent une augmentation du niveau total de T4

Mutations impactant les protéines porteuses

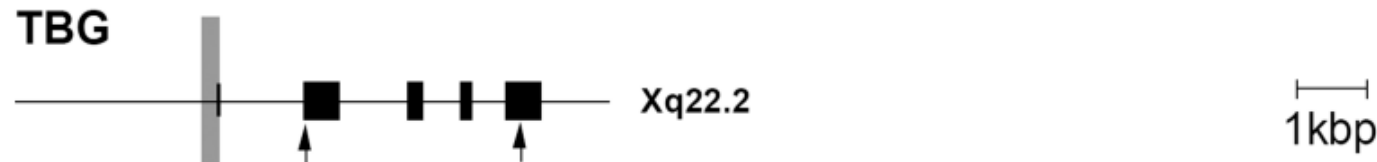
Généralités



Mutations impactant la TBG

Généralités

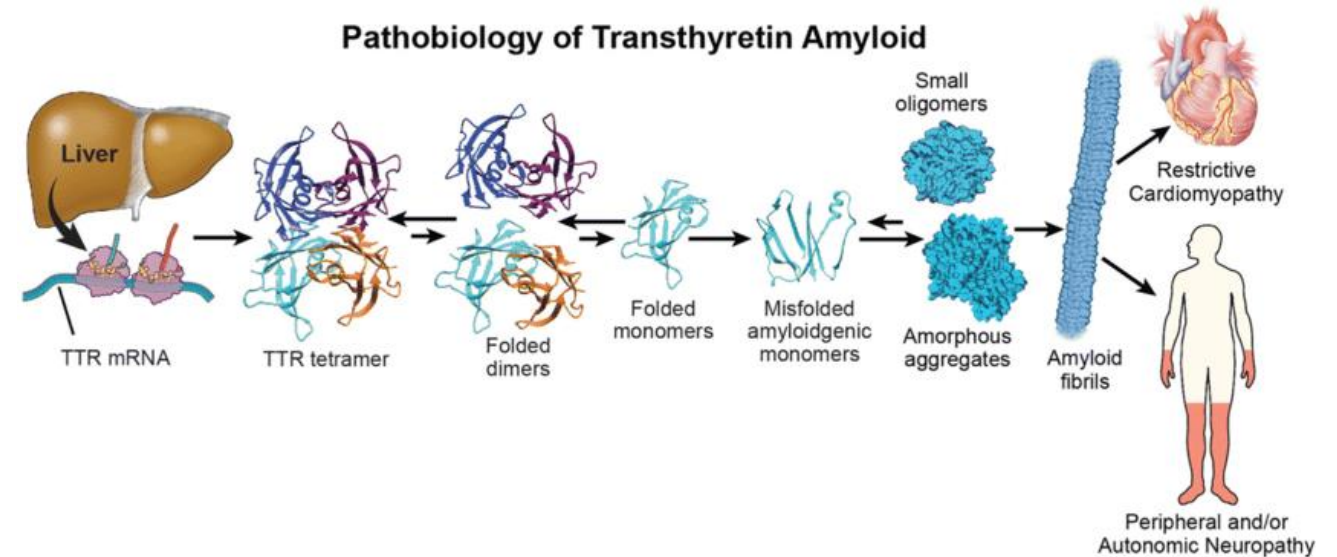
- ✓ Transmission liée à l'X
 - Déficit complet (prévalence 1/15.000 ♂) ou partiel (prévalence 1/4000 ♂)
 - [] en T4 et T3 totales, TBG ↓
 - [] en TSH, T4 et T3 libres ↔
 - Patients euthyroïdiens mais cas décrits avec dysthyroïdies
 - Excès (prévalence 1/25.000 ♂)



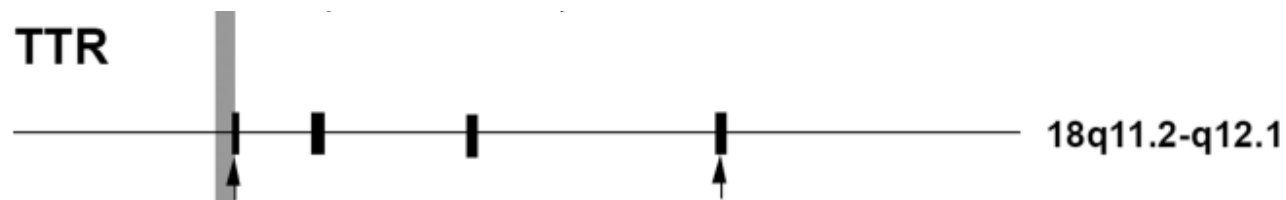
Mutations impactant la TTR

Généralités

- ✓ Mutations amyloïdogéniques
 - Agrégation et dépôts tissulaires



- ✓ Mutations non- amyloïdogéniques
 - ↑ ou ↓ de l'affinité pour les TH

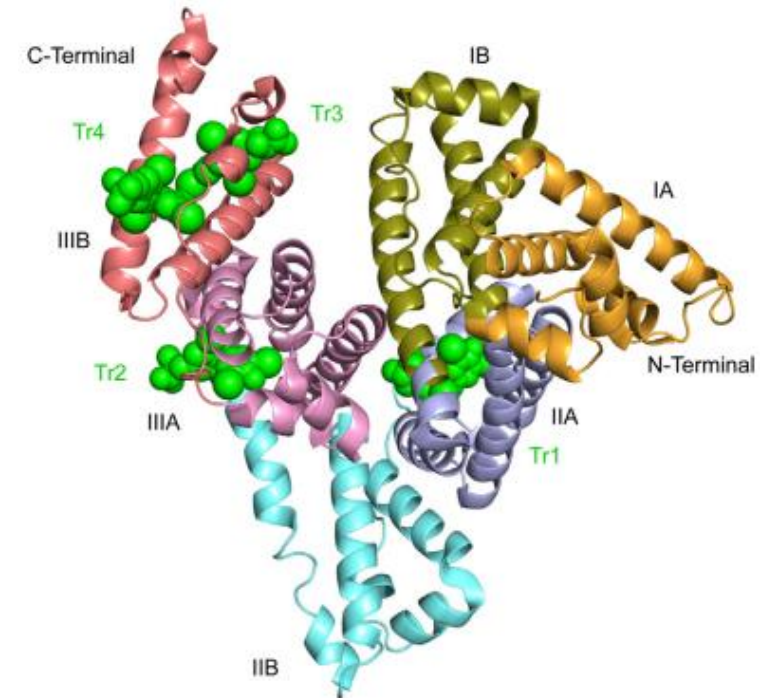


Mutations impactant l'albumine

Hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique (FDH-T4/T3)

- ✓ FDH-T4: Mutations de l'arginine en position 218 (R218H, R218P, R218S) ou 222 (R222I) du gène *ALB* créant un variant ayant une haute affinité pour T4
- ✓ FDH-T3: Mutation de la leucine en position 66 du gène *ALB* créant un variant ayant une haute affinité pour T3
 - élévation variable des TH totales

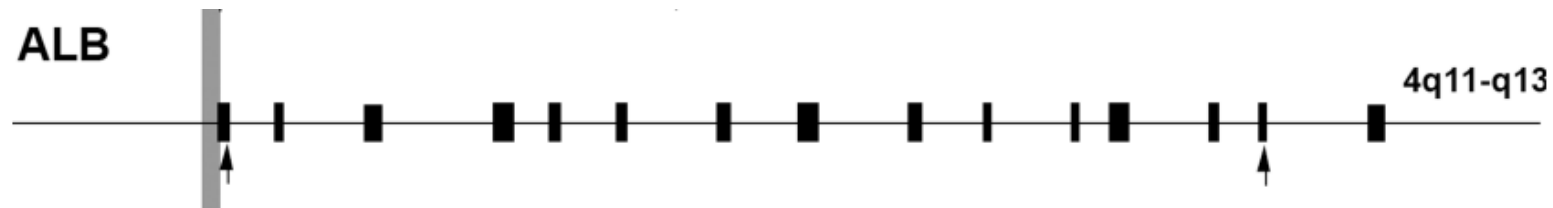
| Mutation | Factors by which hormone concentrations are increased ^a | | |
|--------------------|--|-----------------|-----------|
| | Total T4 | Total T3 | Total rT3 |
| R218H | 1.1–1.8 | 0.6–1.2 | 0.7–1.4 |
| R218P | 8–15 | 1.2–2.1 | 5 |
| R218S | 7 | 1.6 | 2.4 |
| R218C ^b | – | – | – |
| R222I | 1.3–2.0 | NI ^c | 40–70 |
| L66P | 0.7 | 1.4 | NI |



Mutations impactant l'albumine

Hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique (FDH-T4)

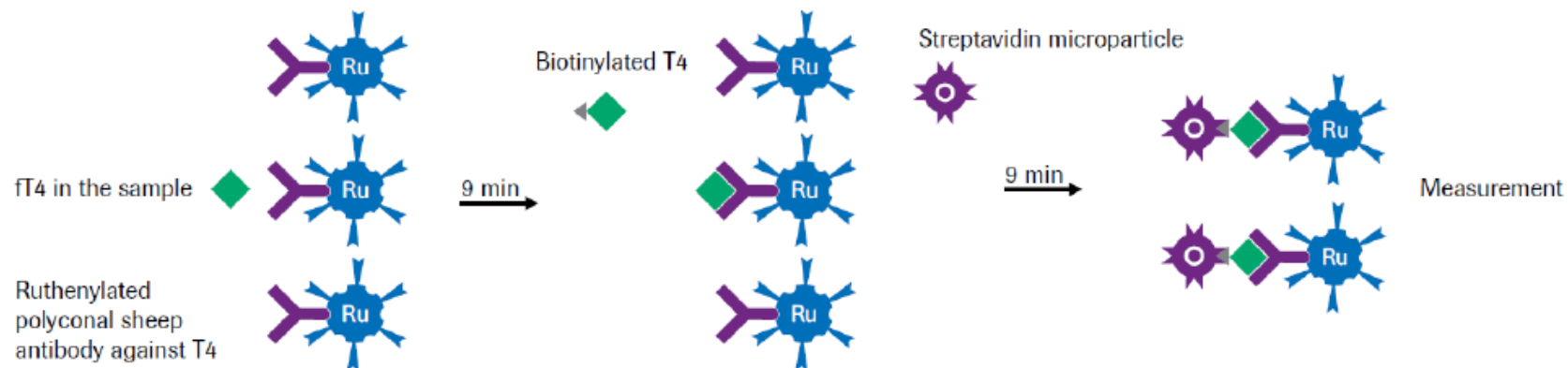
- ✓ Prévalence: 1/10.000 (Caucasiens)
- ✓ Prévalence: 1/50 (Hispaniques)
- ✓ Transmission autosomique dominante
- ✓ Cause la plus fréquente d'hyperthyroxinémie euthyroïdienne
- ✓ Mutation « gain de fonction » → variant de haute affinité
- ✓ R218H la plus fréquente → Fréquence allélique (R218H) dans la population globale: 0.03274%



Mutations impactant l'albumine

Hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique (FDH-T4)

- ✓ Elévation de la T4 totale
- ✓ Taux de SHBG dans les valeurs physiologiques
- ✓ Réponse à la TRH normale
- ✓ Concentration en T4 libre variable
 - Impact du design du test
 - Impact de la composition des réactifs (ions Cl⁻)



Mutations impactant l'albumine

Hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique (FDH-T4)

- ✓ Difficultés potentielles
 - Association à des pathologies thyroïdiennes
 - 2 cas décrits: Maladie de Basedow, ♀ et mutation R218H



S Khoo and others

FDH and thyroid autoimmunity

ID: 19-0161; February 2020
DOI: 10.1530/EDM-19-0161

Li et al. *BMC Endocrine Disorders* (2023) 23:226
<https://doi.org/10.1186/s12902-023-01481-5>

BMC Endocrine Disorders

Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia confounding management of coexistent autoimmune thyroid disease

Serena Khoo¹, Greta Lyons¹, Andrew Solomon², Susan Oddy³, David Halsall³,
Krishna Chatterjee¹ and Carla Moran¹

¹Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, UK, ²Department of Medicine and Endocrinology, Lister Hospital, Stevenage, UK, and ³Department of Clinical Biochemistry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Correspondence
should be addressed
to C Moran
Email
cm682@medschl.cam.ac.uk

CASE REPORT

Open Access

Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia combined with Graves' disease: a rare case report

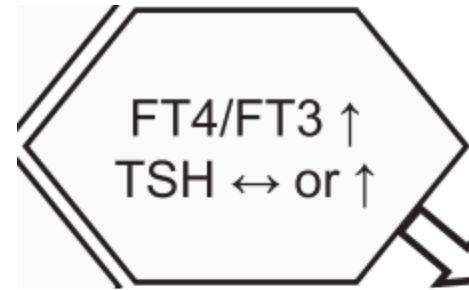
Yuanmeng Li^{1,2†}, Yue Chi^{1,2†}, Xiaofeng Chai^{1,2}, He Liu^{1,2}, Naishi Li^{1,2,3,4*} and Xiaolan Lian^{1,2*}



Mutations impactant l'albumine

Diagnostic différentiel

- ✓ Interférences (Ac dirigés contre TH)
- ✓ Médicaments
- ✓ Adénome sécrétant de la TSH
- ✓ Résistance aux hormones thyroïdiennes

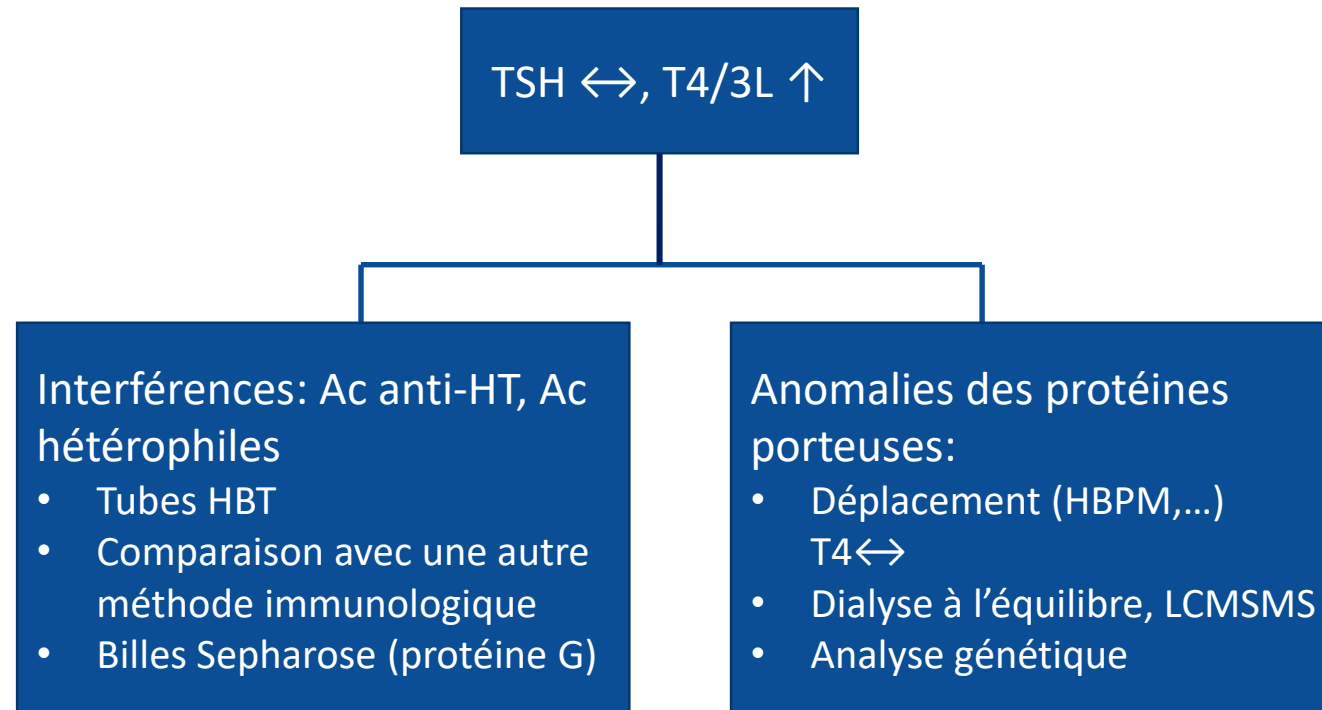


- assay interference; FDH
- thyroxine replacement therapy (including poor compliance)
- drugs (e.g. amiodarone, heparin)
- NTI (including acute psychiatric disorders)
- neonatal period
- TSH-secreting pituitary adenoma
- Resistance to thyroid hormone
- Disorders of thyroid hormone transport or metabolism

Mutations impactant l'albumine

Diagnostic différentiel

- ✓ Interférences (Ac dirigés contre TH)
- ✓ Médicaments



Mutations impactant l'albumine

Diagnostic différentiel

- ✓ Adénome sécrétant de la TSH (incidence 1:1,000,000)
- ✓ Résistance aux hormones thyroïdiennes (incidence 1:40,000)

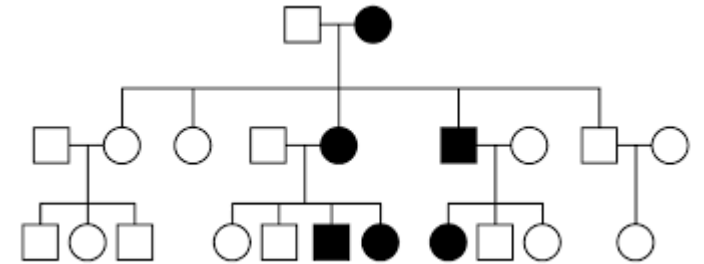
Table 1.16 Tests useful in the differential diagnosis of TSHomas and RTH

| Test | TSHomas | RTH |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Clinical thyrotoxicosis | Present | Usually absent |
| Family history | Absent | Present |
| TSH response to TRH | Blunted | Normal |
| TSH response to liothyronine (100 micrograms/day + β -blockers) | -ve | Partial |
| SHBG | Elevated | Normal |
| α subunit | Elevated in 70% | Normal |
| Pituitary magnetic resonance imaging (MRI) | Tumour—80% macroadenomas | Normal |
| Fall in TSH on octreotide LAR 20mg/month for 2 months | 95% | No change |
| Analyse <i>TRβ</i> gene | Wild-type | Mutation identified in 80% |

Mutations impactant l'albumine

Diagnostic de la FDH

- ✓ Mesure de la T4 libre par LCMSMS après dialyse à l'équilibre → concentration physiologique
- ✓ Anomalies biochimiques identifiables pour d'autres membres familiaux (transmission AD de la FDH)
- ✓ Séquençage du gène *ALB*



Points importants

- ✓ Liaison des TH à >99,7% à des protéines porteuses
- ✓ Variants génétiques décrits pour *TBG*, *TTR* et *ALB* → modification des propriétés de liaison et impact des **tests** thyroïdiens
- ✓ Hyperthyroxinémie familiale dysalbuminémique: prévalence de 1/10.000
- ✓ Patients généralement euthyroïdiens mais association d'une pathologie thyroïdienne non exclue!!!
- ✓ Identification de ces variants importants pour éviter les investigations et traitements inutiles

Remerciements



- ✓ Pr. Françoise Fery, Service d'endocrinologie, Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell (CHIREC)
- ✓ Dr. Julie Désir, Human Genetics Center, Institute of Pathology and Genetics, Gosselies
- ✓ Dr. Romy Gadisseur et Pr. Etienne Cavalier, CHU de Liège
- ✓ Pr. Frédéric Cotton



DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2024; aop

Letter to the Editor

Fleur Wolff*, Françoise Fery, Julie Désir, Romy Gadisseur, Etienne Cavalier and Frédéric Cotton

Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia coexisting with a Grave's disease: a Belgian case report

Références



- Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, Genetic, and Protein Structural Aspects of Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia and Hypertriiodothyroninemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Nov 1;8:297. doi: 10.3389/fendo.2017.00297
- Mimoto MS, Refetoff S. Clinical recognition and evaluation of patients with inherited serum thyroid hormone-binding protein mutations. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jan;43(1):31-41. doi: 10.1007/s40618-019-01084-9
- Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;29(5):735-47. doi: 10.1016/j.beem.2015.09.002. Epub 2015 Sep 30
- <https://gnomad.broadinstitute.org>
- Li Y, Chi Y, Chai X, Liu H, Li N, Lian X. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia combined with Graves' disease: a rare case report. *BMC Endocr Disord*. 2023 Oct 18;23(1):226. doi: 10.1186/s12902-023-01481-5
- Khoo S, Lyons G, Solomon A, Oddy S, Halsall D, Chatterjee K, Moran C. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia confounding management of coexistent autoimmune thyroid disease. *Diabetes Metab Case Rep*. 2020 Feb 26;2020:19-0161. doi: 10.1530/EDM-19-0161
- Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;27(6):745-62. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.003. Epub 2013 Oct 17
- Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):830-850. doi: 10.1210/er.2018-00119.
- Tietz Textbook of Laboratory Medicine, 7ème édition 2023
- Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes, 2022