

Pièges cliniques et biologiques en endocrinologie

Dominique Maiter et Damien Gruson

Service d'Endocrinologie et Nutrition

Service de Biologie Endocrinienne

Cliniques Universitaires St Luc,

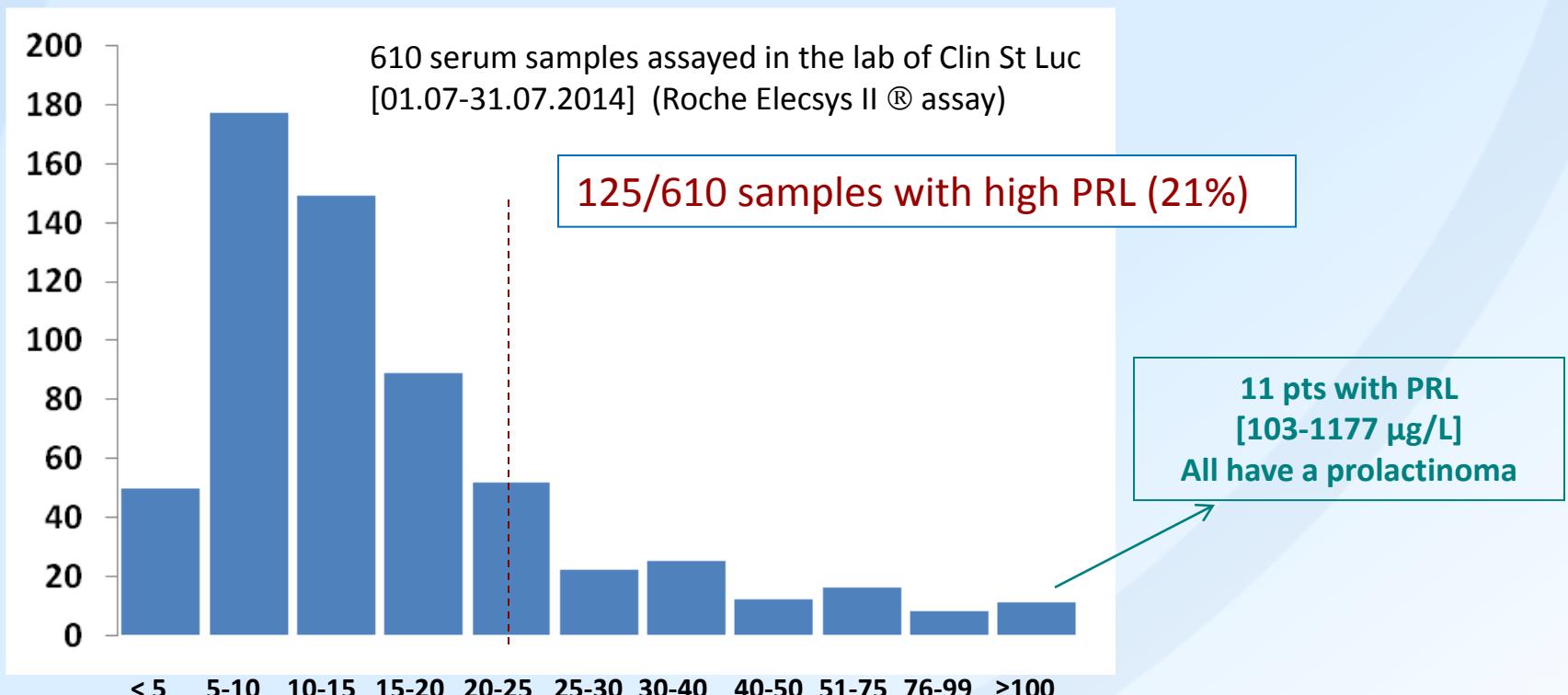
Université catholique de Louvain, Bruxelles



Hyperprolactinémie



Hyperprolactinémie au laboratoire: une observation fréquente !...



Causes d'hyperprolactinémie

TABLE 1. Etiology of hyperprolactinemia

Physiological
Coitus
Exercise
Lactation
Pregnancy
Sleep
Stress
Pathological
Hypothalamic-pituitary stalk damage
Granulomas
Infiltrations
Irradiation
Rathke's cyst
Trauma: pituitary stalk section, suprasellar surgery
Tumors: craniopharyngioma, germinoma, hypothalamic metastases, meningioma, suprasellar pituitary mass extension
Pituitary
Acromegaly
Idiopathic
Lymphocytic hypophysitis or parasellar mass
Macroadenoma (compressive)
Macroprolactinemia
Plurihormonal adenoma
Prolactinoma
Surgery
Trauma
Systemic disorders
Chest—neurogenic chest wall trauma, surgery, herpes zoster
Chronic renal failure
Cirrhosis
Cranial radiation
Epileptic seizures
Polycystic ovarian disease
Pseudogynecomastia
Pharmacological
Anesthetics
Anticonvulsants
Antidepressants
Antihistamines (H_2)
Antihypertensives
Cholinergic agonist
Drug-induced hypersecretion
Catecholamine depletor
Dopamine receptor blockers
Dopamine synthesis inhibitor
Estrogens: oral contraceptives; oral contraceptive withdrawal
Neuroleptics/antipsychotics
Neuropeptides
Opiates and opiate antagonists

Melmed et al, ES Clinical Practice Guidelines, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 96: 273

Clinical case # 1: Marina

71-year old women

Past History:

- Breast carcinoma 1986 – R/ surgery, radiotherapy and hormonotherapy
- April 2010: bone and adrenal metastases – R/ Letrozole then exemestane with a partial response
- March 2013: included in a phase 2 study with a monoclonal anti-PRL receptor antibody → stable disease

- 01/2014: sent to the endocrine clinic for hyperprolactinaemia
- R/ no medication causing hyperprolactinaemia except for anti-PRL-R Mab
- symptoms: asthenia, weight loss and polyuria-polydipsia
- Lab tests: **PRL 67.4 – 72.5 µg/L**



A new potential cause of drug-induced hyperprolactinaemia....

Clinical Cancer Research 2013

Home | OnlineFirst | Current Issue | Past Issues | Subscriptions | Alerts | Feedback | AACR Publications | CME | AACR Home

Molecular Pathways: Blockade of the PRLR Signaling Pathway as a Novel Antihormonal Approach for the Treatment of Breast and Prostate Cancer

Jason S. Damiano¹ and Ernesto Wasserman²

« Previous | Next Article »
Table of Contents

This Article

Published OnlineFirst March 20, 2013; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0138
Clin Cancer Res April 1, 2013; 19: 1644

Molecular Cancer Therapeutics 2013

Home | OnlineFirst | Current Issue | Past Issues | Subscriptions | Alerts | Feedback | AACR Publications | CME | AACR Home

Neutralization of Prolactin Receptor Function by Monoclonal Antibody LFA102, a Novel Potential Therapeutic for the Treatment of Breast Cancer

Jason S. Damiano, Katherine G. Rendahl, Christopher Karim, Millicent G. Embry,

« Previous | Next Article »
Table of Contents

Free Article

This Article

Published OnlineFirst December 27, 2012; doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0886
Mol Cancer Ther March 2013; 12:

Clinical case # 2: Marina

71-year old women

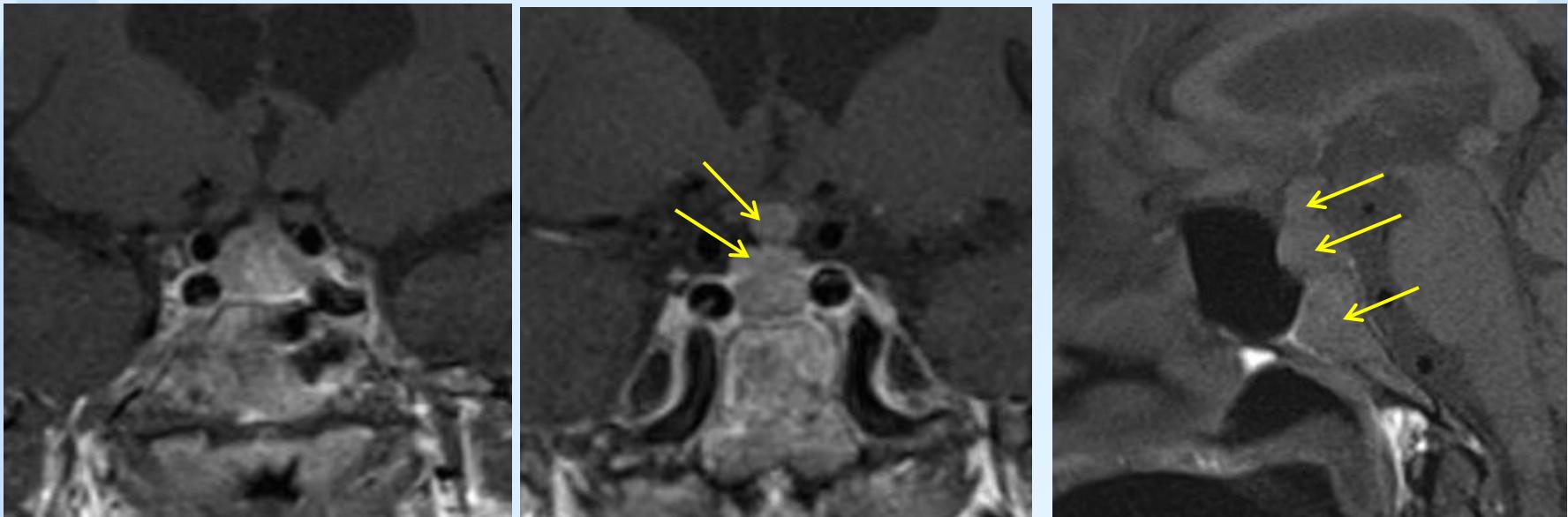
- PRL 67.4 – 72.5 µg/L (no macroprolactin)
 - TSH 1.6 mU/L – fT4 0.5 ng/dl (0.6-1.4) - morning cortisol 131 nM
 - Low LH and FSH < 0.2 UI/L - IGF-I : 15 µg/L
 - natremia 146 mEq/L
- Hypopituitarism and high suspicion of diabetes insipidus



Clinical case # 2: Marina

71-year old women

Pituitary MRI: sellar and suprasellar mass with bone invasion to the clivus



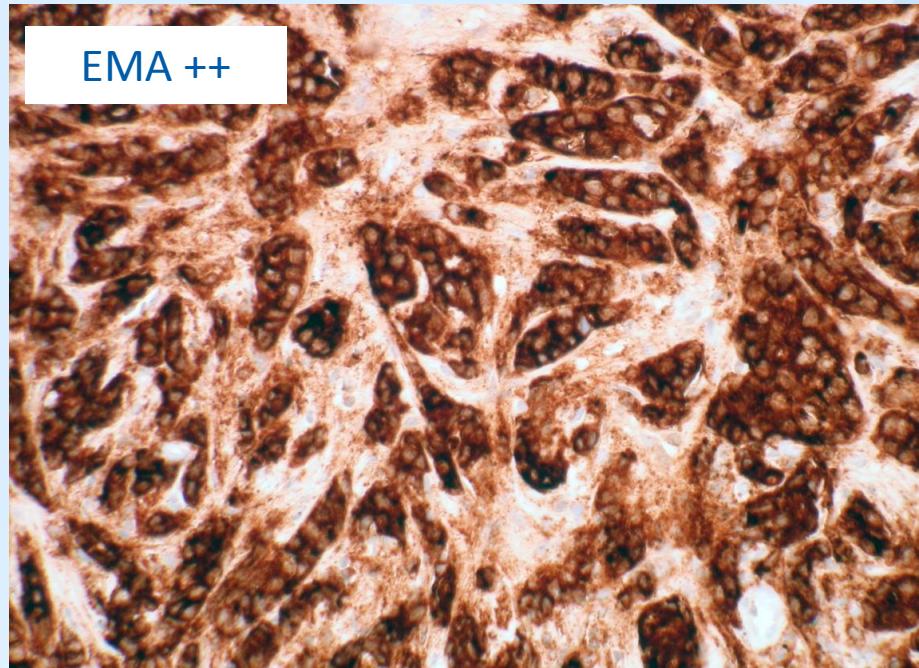
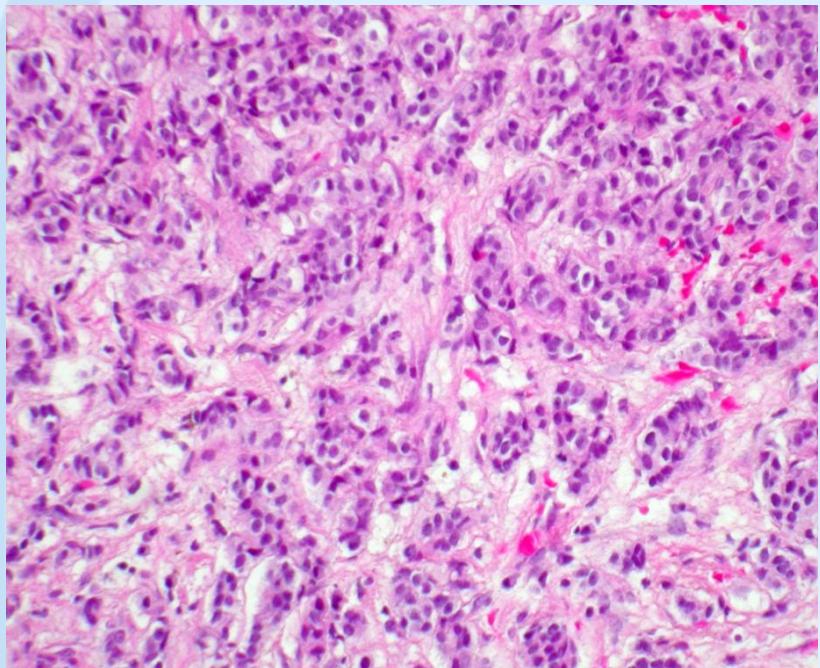
Oncologists asked for a pituitary biopsy...



Clinical case # 2: Marina

71-year old women

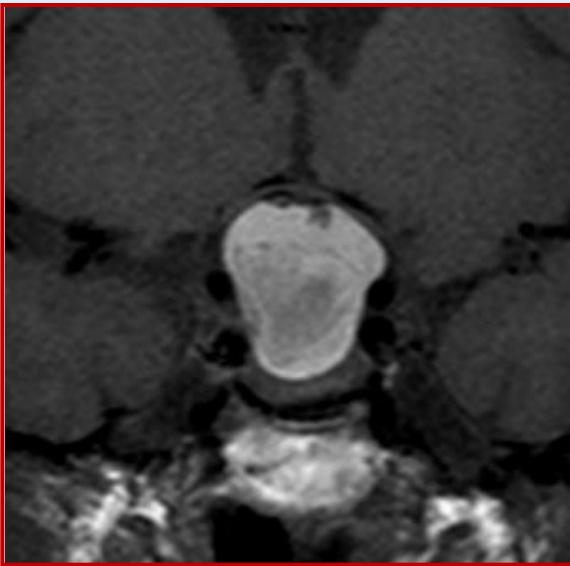
Pituitary biopsy: metastasis of the breast cancer



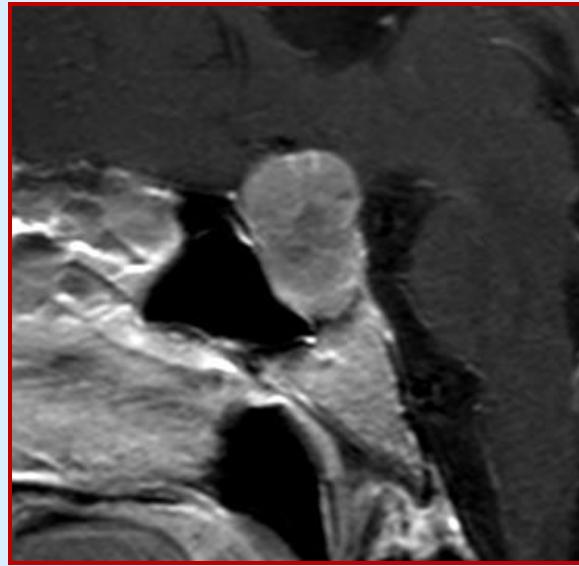
Clinical case # 2: Rocchina

59-year old female – post-menopausal – no treatment

- Headache and visual compression → pituitary MRI



T1 coro



T1 sagit

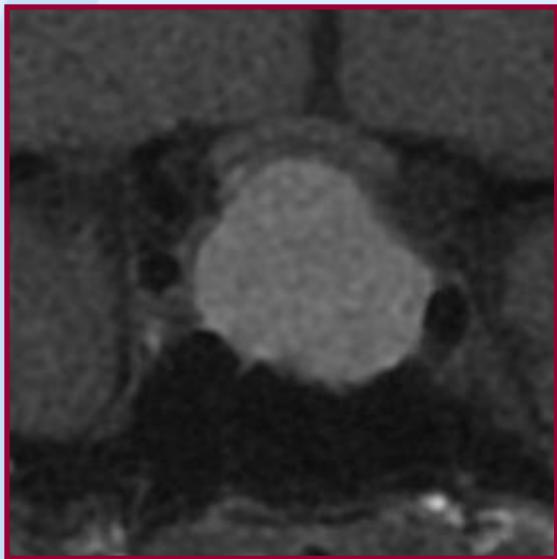
PRL : 145 µg/L - 160 µg/L (normal values < 20 – Access® Beckman)

Is this a prolactinoma or another tumour with stalk compression ?

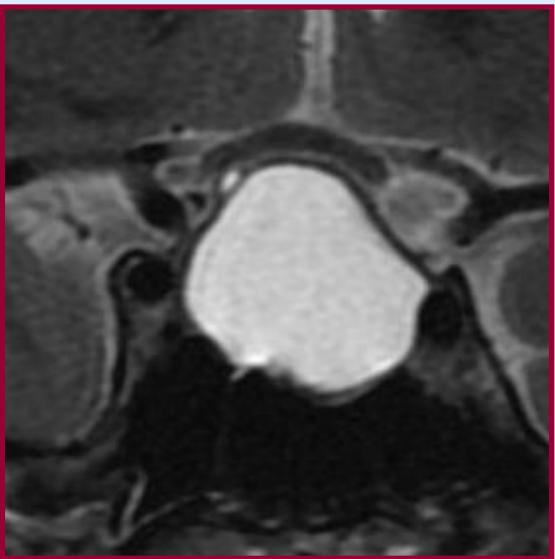
Clinical case # 3: Silvana

36-year old female – married - no children

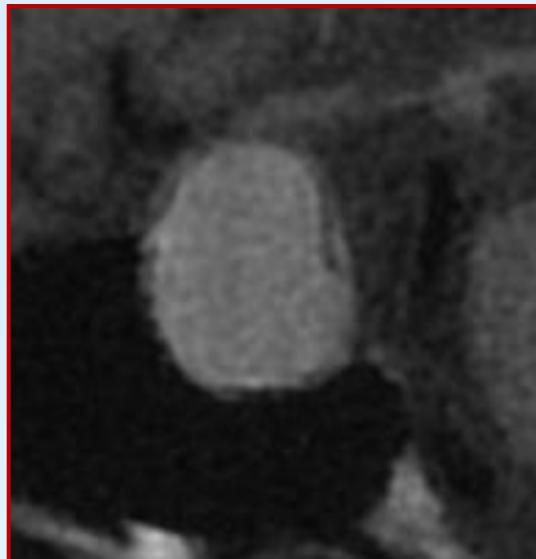
- Secondary amenorrhea since 4 months
- No galactorrhea



T1 coro



T2



T1 sagit

PRL : 129 µg/L - 169 µg/L (normal values < 20 – Access® Beckman)

Is this a prolactinoma or another tumour with stalk compression ?

Diagnostic différentiel entre un macroprolactinome peu sécrétant et une autre tumeur sellaire ou suprasellaire avec une hyperprolactinémie de déconnection:

Y a-t-il un « cut-off » de prolactinémie au dessus duquel le diagnostic de prolactinome peut être fait avec une certaine confiance?



Cut-off PRL value differentiating prolactinoma from a non-prolactin tumor?

Series of surgically-treated NFPAS with exclusion of prolactin-containing tumours

	Nb pts with high PRL	Highest PRL all patients ($\mu\text{g/L}$)	Highest PRL in males ($\mu\text{g/L}$)	Highest PRL in females ($\mu\text{g/L}$)
Young et al, Mayo CP 1996	33/100 (33.0%)	110	-	-
Nomikos et al, Act Nx 2004	167/660 (25.3%)	126	-	-
Karavitaki et al, CEN 2006	87/226 (38.5%)	130	62	130 (3 >100)
Brochier et al, EJE 2010	63/142 (44.3%)	179	59	179 (5 >100)

Different cut-offs in males and females

65 $\mu\text{g/L}$

180 $\mu\text{g/L}$



Role for a PRL stimulation test (TRH, metoclopramide) ?

TRH test in non functioning pituitary macroadenomas + hyperprolactinemia :

- positive response ($\geq 50\%$ increment in PRL over baseline) in 70%
- negative response in 30%

Brochier et al, CEN 2010 (unpublished)

TRH test in prolactinomas :

- positive response in about 35%
- negative response in 65%

Le Moli et al, Neth J Med 2003, 61:44

The TRH stimulation test should NOT be done in such circumstances

difficult to interpret

very poor sensitivity and specificity

risk of pituitary apoplexy

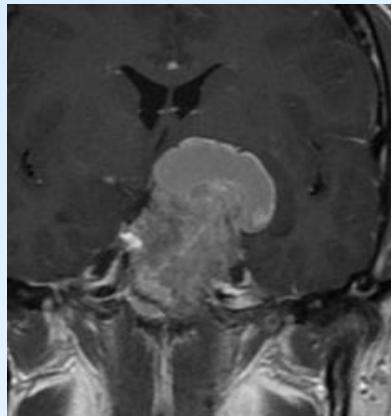


A quick response to dopamine agonists may be used as diagnostic tool

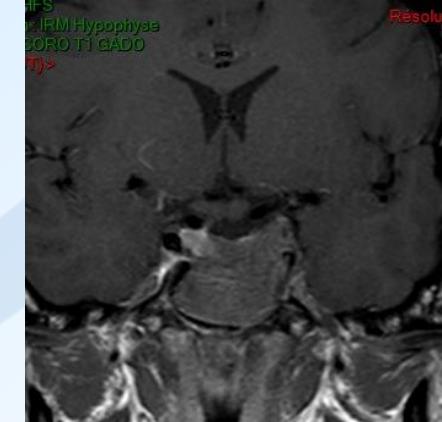
- More than 80% of macroadenomas exhibit a significant tumor volume reduction (> 25% reduction in diameter) under a primary treatment with DA
- The delay of response to DA is usually very rapid (a few days to weeks) for prolactin levels and rapid (a few weeks to 2-3 months for tumor volume)
- In other non-lactotrope tumors, there is usually a discordance between rapid reduction in prolactin and no or little reduction in tumor size

52-year old male with headache and visual defects

Date	15/04	04/05	27/06
Prolactin µg/L	6,400	160	9.3



April 2013



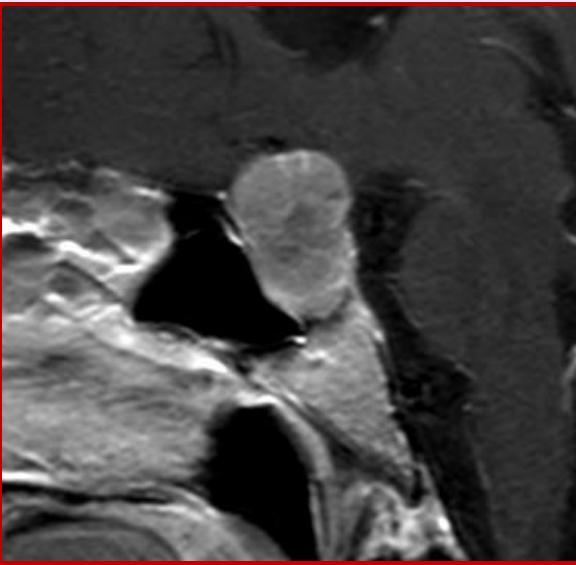
June 2013

Clinical case # 2: Rocchina

59-year old female – post-menopausal



T1 coro



T1 sagit

R/cabergoline → no effects
on tumor size

R/ neuro surgery → subtotal
resection



Postoperative PRL 12 µg/L

Pathological examination...



Clinical case # 2: Rocchina



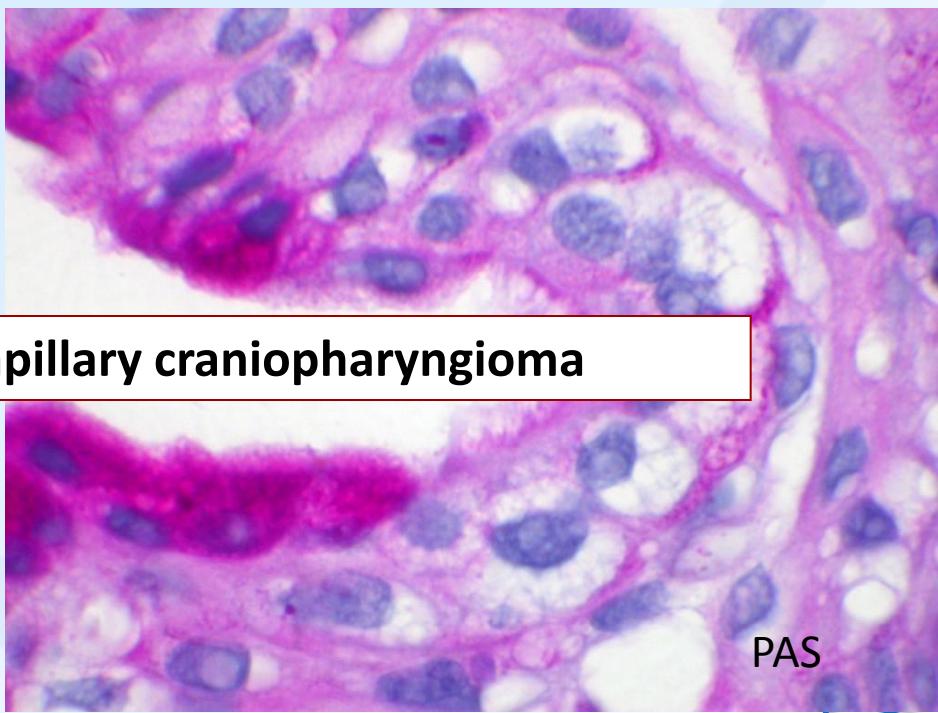
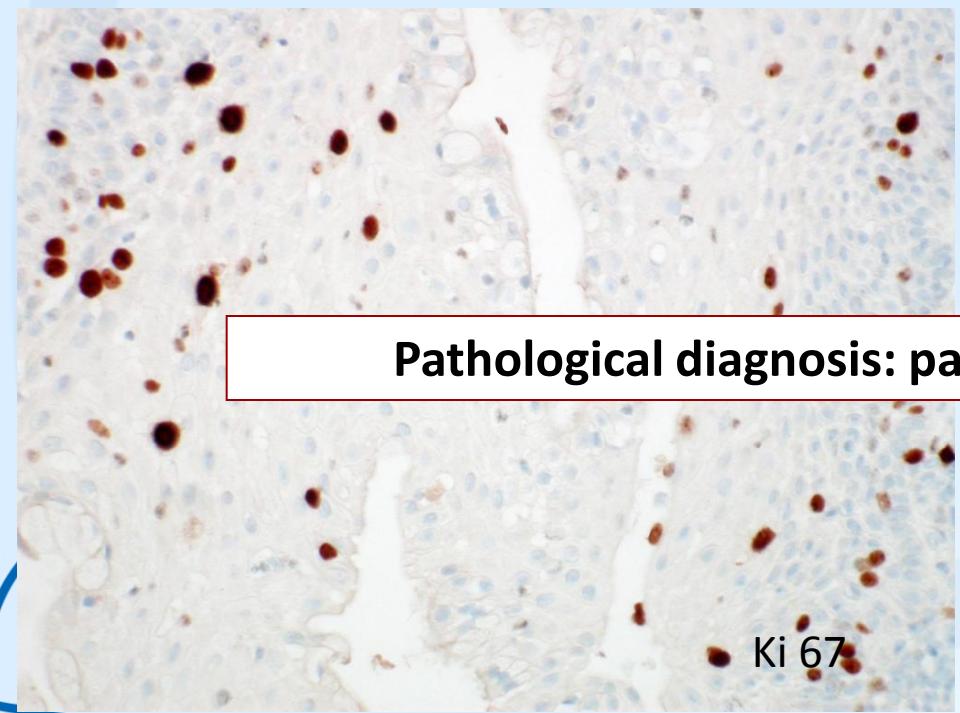
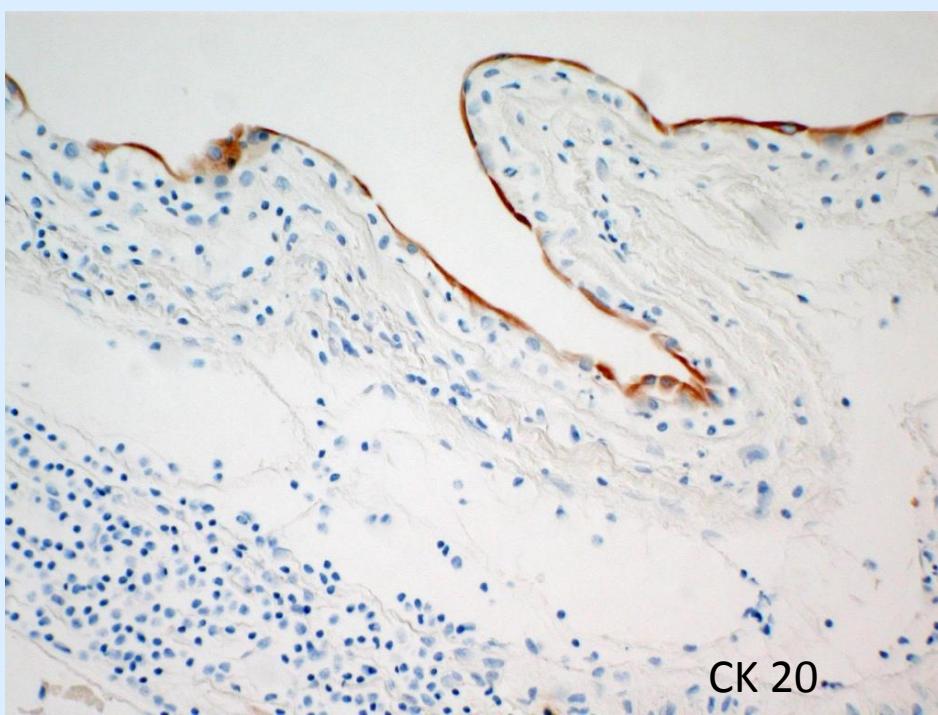
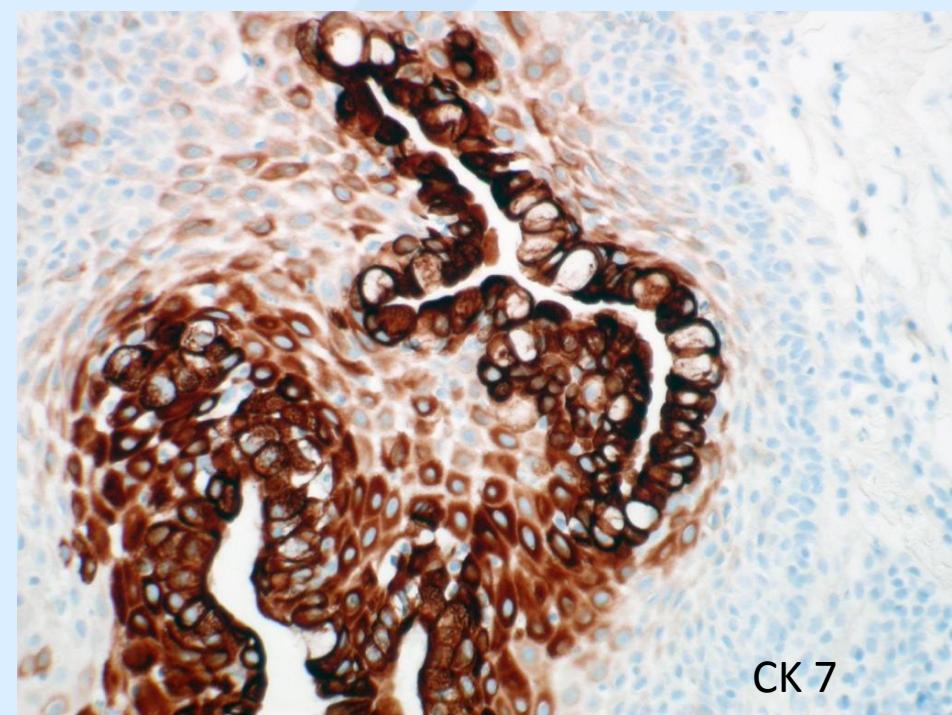
Kyste avec paroi épithéliale et contenu riche en cholestérol



Épithélium contenant des cellules ciliées et des cellules mucosécrétantes, parfois avec cytoplasme spumeux



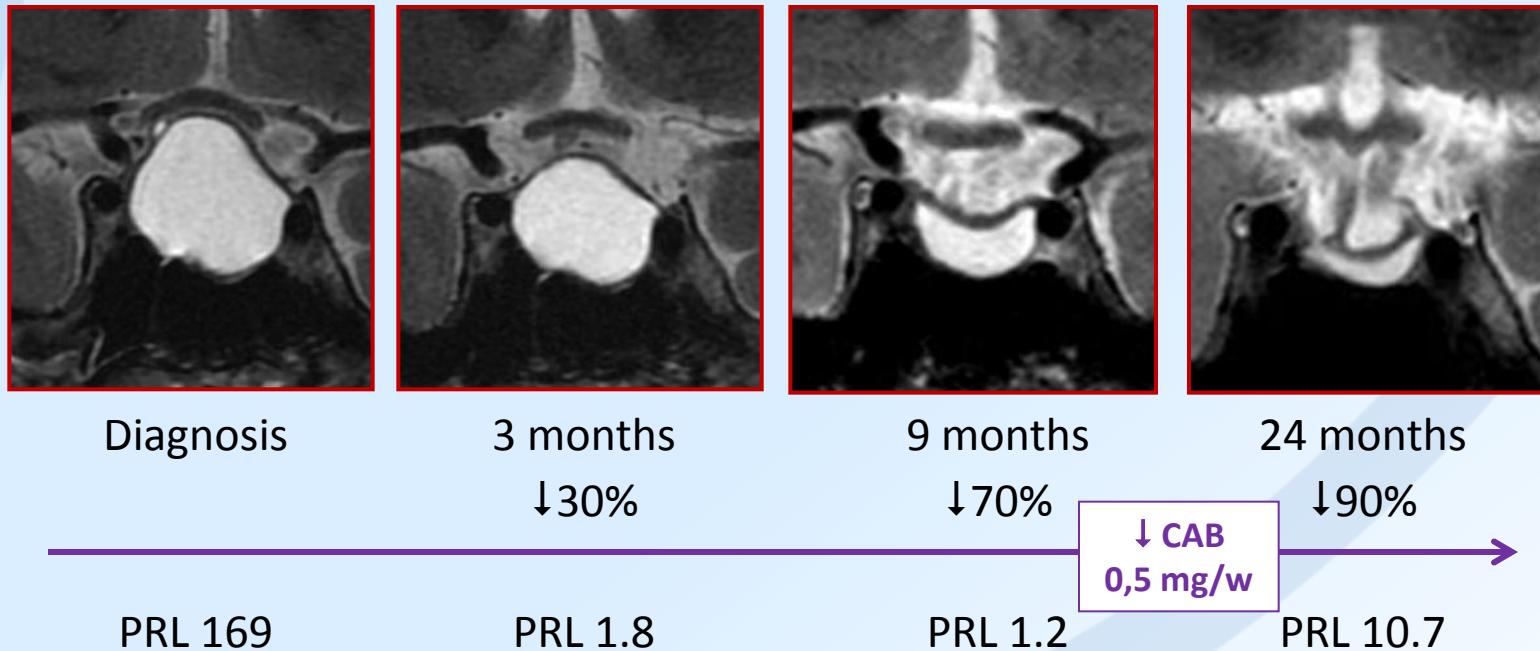
Épithélium plus épais d'aspect épidermoïde et formant des papilles par endroits



Pathological diagnosis: papillary craniopharyngioma

Clinical case # 3: Silvana

Treatment with cabergoline was started at 2×0.25 mg/week for 2 weeks – then 2×0.5 mg/week

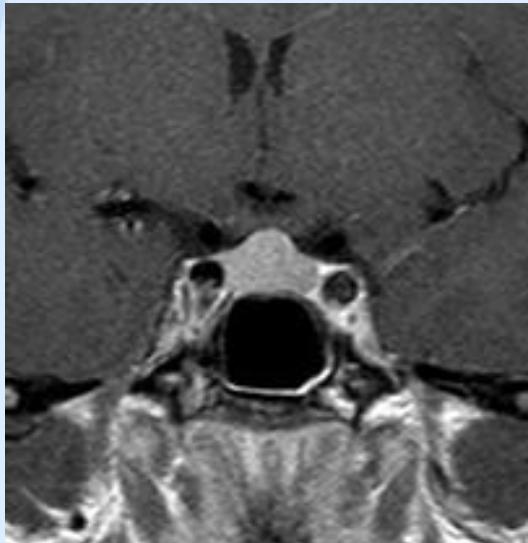


Diagnosis: cystic macroadenoma



Clinical case # 6: Jonathan

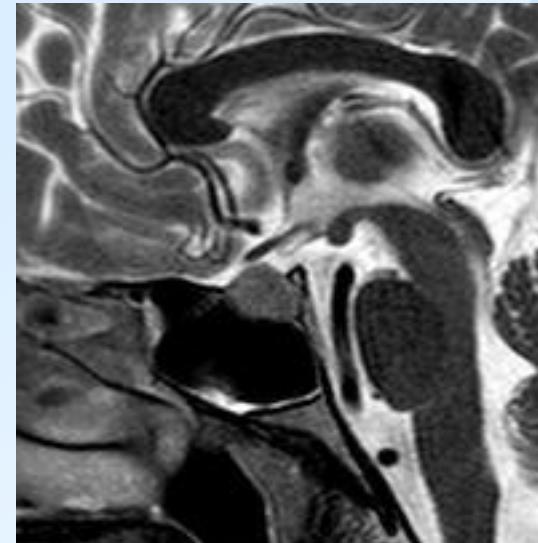
- 19 year-old boy complaining of recent-onset fatigue, weight gain and headache
GP → Brain MRI: « pituitary macroadenoma » (→ neurosurgeon)
PRL: 38 µg/L – 35 µg/L (no macroprolactin)
no drugs....



Coro T1 + gado



Axial T1 + gado



Sagit T2

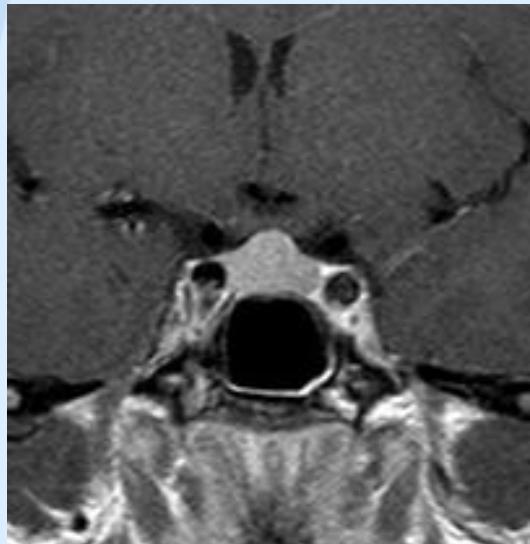


Clinical case # 4: Jonathan

- 19 year-old boy complaining of recent-onset fatigue, weight gain and headache

PRL: 38 µg/L – 35 µg/L (no macroprolactin)

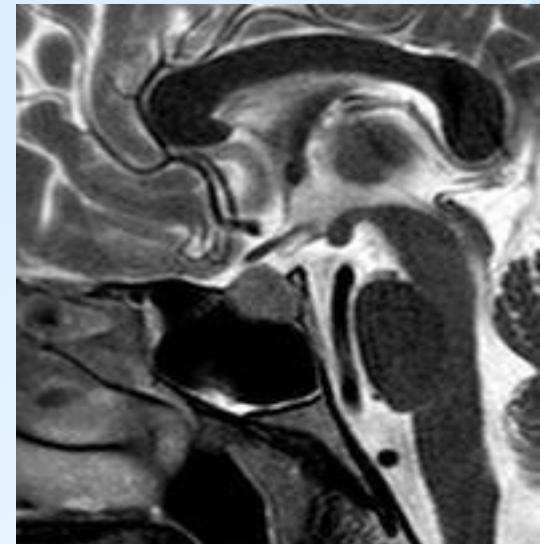
TSH > 150 µU/ml – free T4 < 0,40 ng/dl – positive anti-TPO antibodies



Coro T1 + gado



Axial T1 + gado



Sagit T2

Pituitary hyperplasia < severe primary hypothyroidism

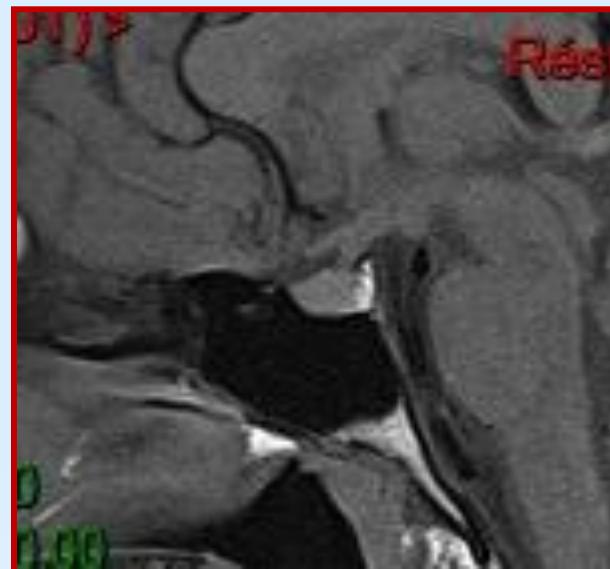


Clinical case # 4: Jonathan

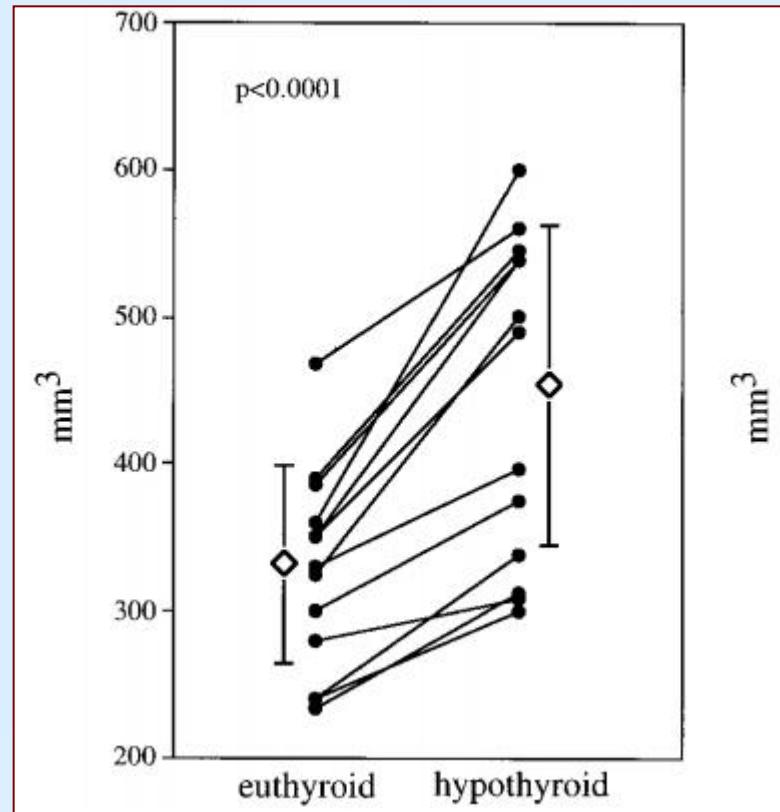
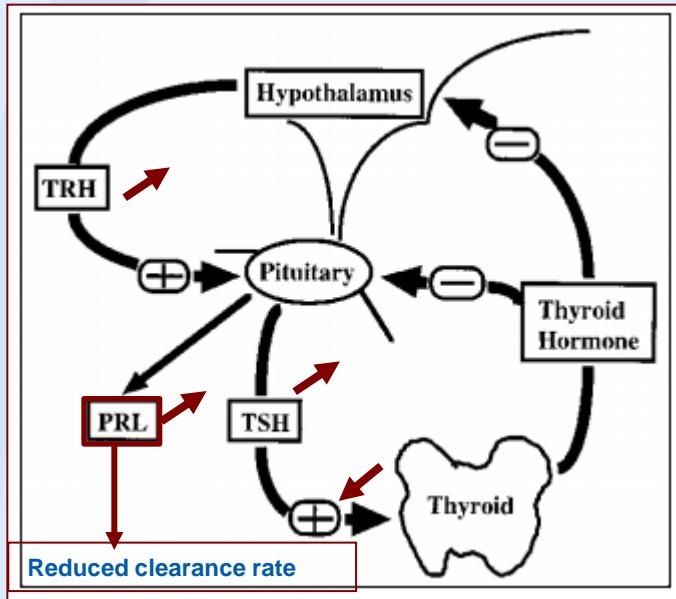
- After 3 months of L-thyroxine treatment

PRL: 6,1 µg/L

TSH : 1,20 µU/ml – free T4 1,1 ng/dl



Hyperprolactinaemia related to primary hypothyroidism



14 patients with total thyroidectomy → thyroid hormone withdrawal for 3 weeks
TSH 1.5 → 80 µU/ml PRL 4.2 → 11.0 µg/L [6.0-29.0]

T. Shimono et al, Radiology 1999, 213: 383

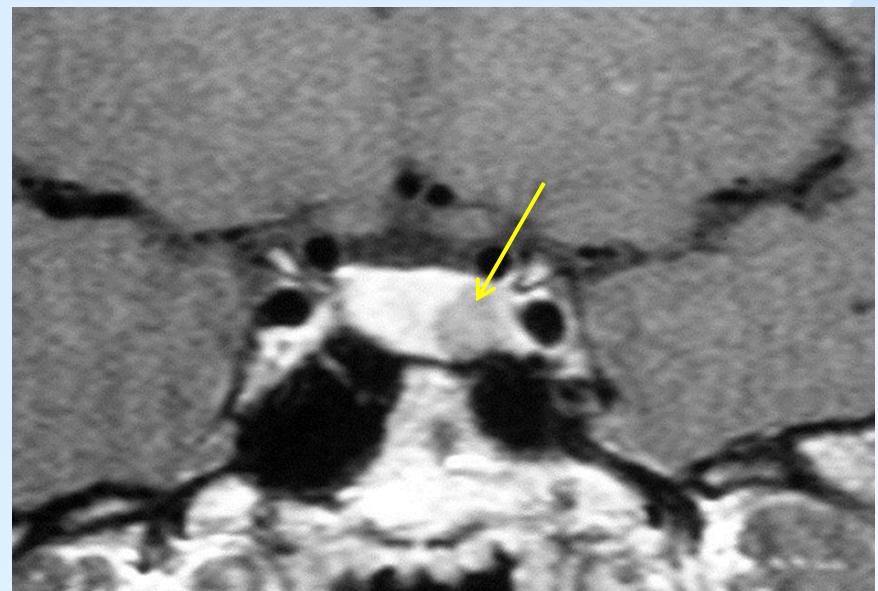


Clinical case # 5: Marie

34-year old female – married - 2 children

- Secondary infertility (03/2004)
- Irregular cycles - no galactorrhea - chronic headache since 6 months
- **PRL: 80 µg/l - 64 µg/L (nl<25) → pituitary MRI: microadenoma**

- R/ bromocriptine – cabergoline – quinagolide : PRL normalisation but medications were not well tolerated...



Clinical case # 5: Marie

- Pituitary neurosurgery (08/2006): complete resection of the microadenoma
- Acute sinusitis – transient diabetes insipidus (2 months) – postoperative PRL still high at 55 µg/L
- Postoperative MRI



- 11/2006: first visit in our clinic: **PRL 133 µg/L (< 25)**
- regular cycles on contraceptive pill – no other medication
- normal pituitary functions - TSH 1.5 µU/ml
- ?

Clinical case # 5: Marie

- Which prolactin assay was used ? Roche Elecsys assay
- Macroprolactin needs to be ruled out
- PEG precipitation on three serum samples ...

PRL ($\mu\text{g/L}$) in serum	152	150	154
% recovery after PEG precipitation	7%	8%	7%
PRL in the supernatant ($\mu\text{g/L}$)	11	12	11

→ **Macroprolactinaemia** with normal monomeric prolactin

No treatment needed – no further investigation

Unnecessary removal of a non-functioning pituitary microadenoma (proven by immunocytochemistry)



Macroprolactinaemia is the first cause of hyperPRLemia to exclude

- ✓ A frequent cause of hyperprolactinaemia (in both sexes) :
 - 20-40% of all serum samples with elevated PRL [20-250 µg/L]
 - 10-15 % of hyperprolactinaemia in patients from endocrine practice
- ✓ Macroprolactinaemia is usually not symptomatic (it is active *in vitro* but does not cross the normal endothelial barrier)
- ✓ But it may give sometimes symptoms !
 - galactorrhea in 20-45%,
 - oligo/amenorrhea and/or infertility in 20-30%
- ✓ A pituitary adenoma may be found in up to 20%!

Vallette-Kasic et al., JCEM, 2002, 87:581

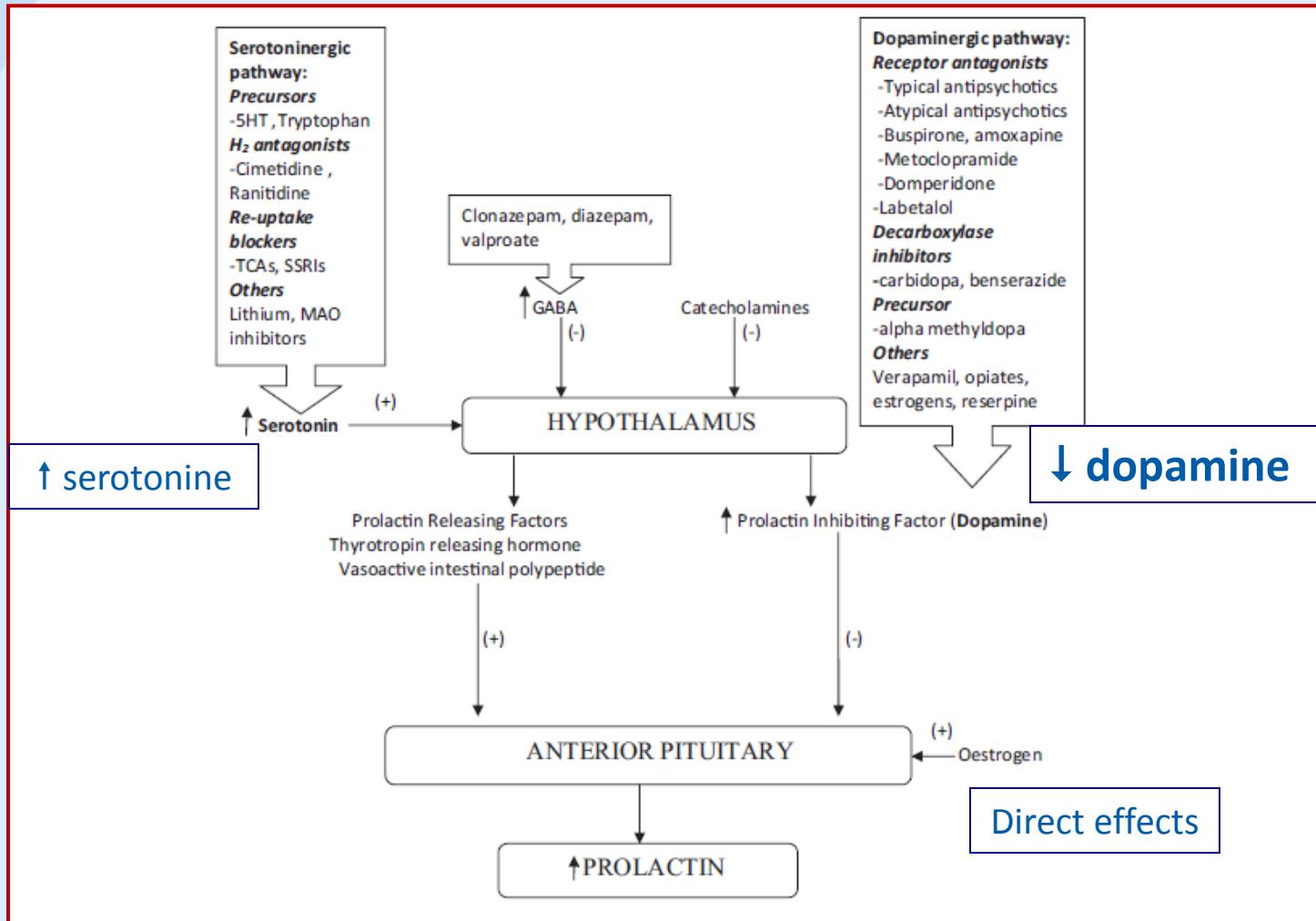
Gibney et al, Clin Endocrinol 2005 62: 633

Fahie-Wilson et al, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013 27:725



Another frequent cause: drug-induced hyperprolactinaemia

- Many drugs can cause hyperprolactinaemia by different mechanisms



Madhusoodanan et al, Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2010; 25: 281

Drug-induced hyperprolactinaemia

Central nervous system

■ Antipsychotics

- typical (phenothiazines and butyrophenones) +++
 - benzamide derivatives (sulpiride, amisulpride) +++
 - atypical (risperidone/paliperidone > asenapine > olanzapine/quetiapine) +++/+/**±**

■ Antidépresseurs

- tricyclic (clomipramine, amitriptyline, desipramine,...) **+/-**
 - SSRI (fluoxetine - paroxétine > sertraline) **+/-**

Gastro-intestinal system

■ Antiemetic drugs

- metoclopramide, domperidone, alizapride

■ Antiacids

- cimetidine (iv) ++
 - ranitidine, (proton pump inhibitors) +/-

Other drugs

- alpha-methyl-dopa ++
 - verapamil +
 - estrogens +
 - morphine, cocaine, methadone + (transient)

Molitch M, Pituitary 2008; 11:209

Madhusoodanan et al, *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 281

Drug-induced hyperprolactinaemia

- Not all patients treated with these drugs develop hyperprolactinaemia and the magnitude of this effect is drug-dependent but also sex- and age-dependent usually PRL remains < 100 µg/L

Drug	Frequency of hyperPRLemia	Magnitude of hyperPRLemia
Typical neuroleptics	50-80%	5 to 10-fold
Risperidone/paliperidone	90%	10-fold, <u>up to 300 µg/L</u>
Amisulpride	100%	10-fold, <u>up to 300 µg/L</u>
olanzapine	25-35%	2- to 3-fold
clozapine	0%	Normal
estrogens	10-20%	Mild (< 2-fold)
verapamil	10%	1.5-fold

Hyperprolactinaemia

(M > 15 µg/L; F > 25 µg/L)

PRL < 100 µg/L

PRL ≥ 100 µg/L



Hyperprolactinaemia

(M > 15 µg/L; F > 25 µg/L)

PRL > 100 µg/ml

1. Confirm
2. Rule out macroprolactinaemia
3. Rule out some drugs (risperidone, metoclopramide)

Hypothalamic-pituitary MRI

(Normal)

Consider artefact or other causes

Other hypothalamic-pituitary lesion

Pituitary adenoma

Hyperprolactinaemia

(M > 15 µg/L; F > 25 µg/L)

PRL < 100 µg/L

1. Confirm
2. Rule out macroprolactinaemia

Hyperprolactinaemia not confirmed

Hyperprolactinaemia is confirmed

Rule out other known causes
(pregnancy, drugs, renal failure, hypothyroidism,...)

macroprolactinaemia

Symptoms?
High monomeric PRL?

Hypothalamic-pituitary MRI

(-)

Idiopathic hyperprolactinaemia

Pituitary adenoma

Other hypothalamic-pituitary lesion





TSH augmentée

Antécédents personnels (-) 3 frères et soeurs en B.S.

Motif de consultation

- gynécomastie bilatérale, sensible
- Céphalées fréquentes,
- quelques palpitations,
- pt essoufflement à l'effort prolongé (prof de tennis)

Biologie hormonale

- testostérone totale : 40 nmol/l (12-35) - testostérone libre : 0,5 nmol/l (0,2-0,6)
- SHBG 83,6 nmol/L (10-45)
- LH : 2,8 mUI/ml - FSH : 1,3 mUI/ml - oestradiol 32 pg/ml (< 35)
- TSH 6,9 µU/ml (0,2-3,5) ↑ - T4 libre 2,2 ng/dl (0,8 – 1,8) ↑
T3 libre 6,6 pg/ml (2-6) ↑

Ces dosages sont contrôlés 3 fois dans 2 laboratoires différents
avec les mêmes résultats



- Échographie testiculaire (20/08/2001) : normale
- Bilan sénologique (24/07/2001) :
gynécomastie bilatérale nodulaire prédominant du côté gauche
- Échographie thyroïdienne: goitre diffus 18 ml – pas de nodule
- Scintigraphie thyroïde : hyperplasie modérée homogène
- Anticorps anti-thyroïdiens: tous négatifs (TPO, Tg, TSI)
Thyroglobuline majorée à 65 ng/ml (< 45)



Diagnostics possibles ? Que feriez-vous ?

- Iodurie
- Test de stimulation par TRH
- Dosage de la sous-unité alpha et calcul du rapport molaire α/TSH
- Bilan hypophysaire
- IRM hypophysaire
- Autre chose ?



■ Iodurie

Non réalisée



■ Test de stimulation TRH

	0 min	30 min	60 min	120 min
TSH	6,2	6,1	6,1	5,6
prolactine	27,9	41,0	35,0	26,8





Dosages sous-unité α

sous-unité α : 0,85 ng/ml (0,20-0,80)

rapport molaire α/TSH = [0,85 / 6,2] × 10 = 1,37 (>1)



■ Bilan hypophysaire

Prolactine : 27,6 ng/ml (3-20)

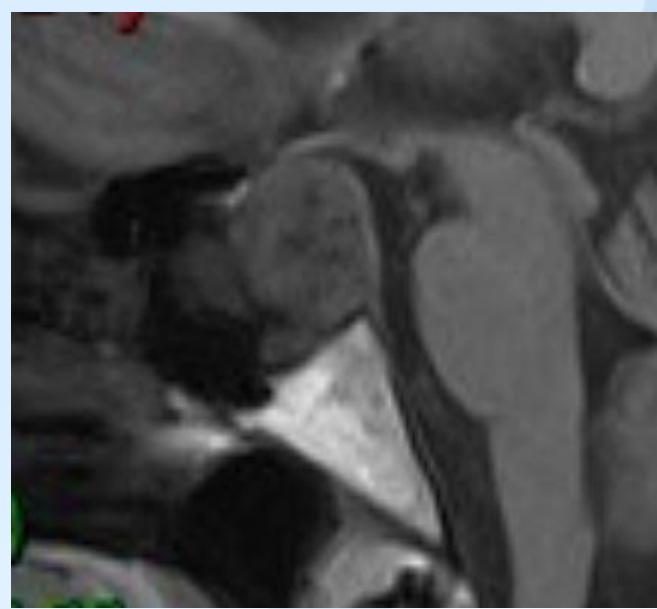
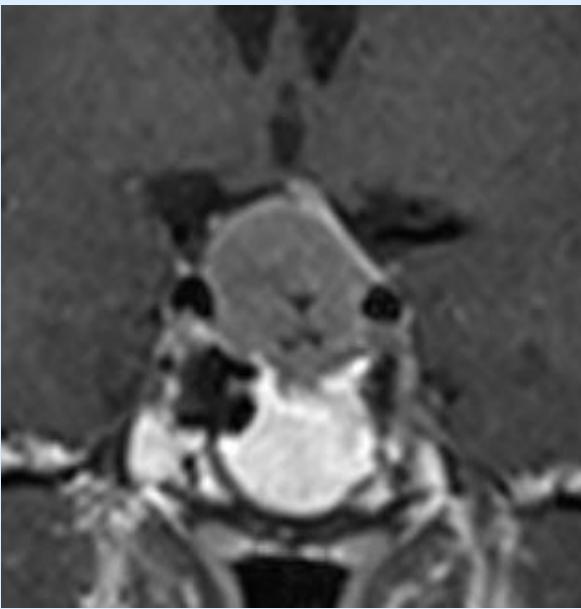
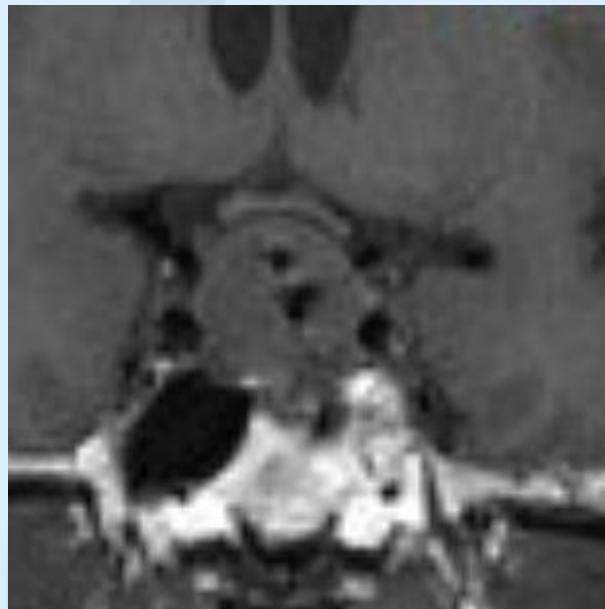
GH 0,8 ng/ml - IGF-I 116 ng/ml

Cortisol 420 nmol/L - ACTH 25 pg/ml

DHEA-S : 3,9 µmol/l (2,5-12)



■ IRM hypophysaire



macroadénome hypophysaire, 23 x 24 mm, extension suprasellaire

 Autre chose ?

Il faut toujours penser à exclure (mais ce n'était pas le cas ici):

- la prise erratique d'hormones thyroïdiennes chez un patient hypothyroïdien
- la prise d'amiodarone avec hypothyroïdie et inhibition de la conversion de T4 en T3 qui peut donner T4 un peu haute et T3 basse
- des problèmes analytiques de dosages de la TSH ou de la T4 libre



- diagnostic : macroadénome hypophysaire à TSH
- R/ analogues de somatostatine
 - normalisation complète symptômes et biologie thyroïdienne
- TSH 1,9 µU/ml
- T4 libre 0,9 ng/dl
- intervention hypophysaire programmée après quelques mois..



Diagnostic différentiel

	Adénome hypophysaire sécrétant de la TSH	Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes	Remarques
Répéter les dosages, idéalement avec une autre méthode de dosage en s'adressant au responsable du laboratoire Tout en excluant des problèmes analytiques, investiguer les aspects cliniques et l'anamnèse familiale			
Anamnèse familiale	Non	Oui (anomalie de gène)	Atteintes neurologiques...
Goître	93%	66-95 %	
TSH	Normale – élevée	Elevée	
T4 libre et T3 libre	Elevées	Elevées	
Réponse normale au test TRH	39%	94%	
Sous-unité alpha libre élevée	69%	2%	Cave ménopause...
Rapport sous-unité/TSH élevée	80% > 1	2% > 1	Cave ménopause...
Sex hormone-binding globulin (SHBG)	Elevée	Normale	124 vs 56 nmol/l
Test de suppression à la T3	Pas de réponse	Réponse présente	Cave cardiopathie...
Idem avec doppler Vx thyroïdiens	Pas de réponse	Réponse présente	Cave cardiopathie
Captation présente à l'octréoscan	Très souvent	Non	
Imagerie hypophysaire (CT ou IRM)	Adénome	Normale	Cave incidentalome!
Réponse aux analogues de somatostatine	Présente	Absente	



- Homme de 60 ans
- antécédents: nihil – excellente santé – pas de traitement chronique
- biologie ‘check-up’

	23/09/2011	08/10/2011	02/12/2011	20/03/2012
TSH (μ U/ml) (0.3-4.0)	179,4	133,4		
T4 libre (ng/dl) (0.8-1.8)	0,2	0,3		
T3 libre (pg/ml) (2.3-4.5)	< 1,3	1,6		
autres	CPK et cholestérol ↑	AC (-)		

- Homme de 60 ans
- antécédents: nihil – excellente santé – pas de traitement chronique
- biologie ‘check-up’

L-thyroxine 25 µg/j



	23/09/2011	08/10/2011	02/12/2011	20/03/2012
TSH (µU/ml) (0.3-4.0)	179,4	133,4	9,1	3,9
T4 libre (ng/dl) (0.8-1.8)	0,2	0,3	1,3	1,3
T3 libre (pg/ml) (2.3-4.5)	< 1,3	1,6	3,8	-
autres	CPK et cholestérol ↑	AC (-)		AC (-)

Écho thyroïde nle

En l'interrogeant, le patient signale avoir eu des problèmes d'accouphènes en mai 2011

A été voir un médecin à Bruxelles

Celui-ci lui a prescrit des gouttes de ‘vitamines’ à prendre pendant 6 mois.. Le patient ne sait pas ce que contenaient ces gouttes..

Je demande au patient de m'envoyer la composition de ces gouttes après avoir consulté son pharmacien....

Traitements prescrit: Lugol Fort 5 gouttes/jour de début mars à début septembre...



L-thyroxine 25 µg/j



	23/09/2011	08/10/2011	02/12/2011	20/03/2012
TSH (µU/ml) (0.3-4.0)	179,4	133,4	9,1	3,9
T4 libre (ng/dl) (0.8-1.8)	0,2	0,3	1,3	1,3
T3 libre (pg/ml) (2.3-4.5)	< 1,3	1,6	3,8	-
autres	CPK et cholestérol ↑	AC (-)		AC (-)

Écho thyroïde nle



Traitements par solution de lugol fort (5% iodure + 10% iodure de potassium) 5 gouttes/jour du 04/03 au 30/09/2011 !

= 37,5 mg iodure/jour (nl 100 µg/jour)

→ Effet Wolff-Chaikoff et blocage thyroïdien

Effet Wolff-Chaikoff

- Blocage de l'organification de l'iodure dans la thyroïde par un excès d'iode avec inhibition de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
- s'observe après 48 heures et est ordinairement transitoire → en quelques jours échappement qui normalise la production hormonale.
- Chez de rares sujets normaux et dans quelques situations pathologiques prédisposantes, il n'est pas observé d'échappement.
 - hypothyroïdie liée à la surcharge iodée - sur glande saine ou malade
- Expression clinique évidente, ou parfois discrète et dépistée par l'exploration hormonale.
- Hypothyroïdie ordinairement transitoire, résolutive en quelques jours ou semaines, après l'arrêt de l'intoxication iodée.
- parfois instauration d'un traitement hormonal le plus souvent temporaire

Madame S. 75 ans

Antécédents:

- polyarthrite rhumatoïde < 1998 R/ Ledertrexate 15 mg par semaine et prednisolone 5 mg/jour
- HTA traitée par bisoprolol 5 mg/jour
- infections herpétiques récidivantes
R/ Zovirax 2x800 mg/jour

Suivi rhumatologique à St Luc

Patiente asymptomatique

Biologie thyroïdienne 'de routine'





Test	Réfs
FSH	1,4 - 28,6
Prolactine	< 20,0 ng/mL
Oestradiol	Enfant: <27
SHBG	20,0 - 115,0 n
HCG chaîne Alpha ...	mUI/mL
Tests dynamiques	
	ng/mL
Prolactine : 0 '	
	mUI/mL
HCG chaîne Alpha ...	
	MicroU/mL
TSH : 0 '	
Thyroïde	
Thyroxine (T4)	4,8 - 11,9 µg/dL
T4 Resin Uptake	32,0 - 48,0 %
T4 Resin Uptake n...	0,8 - 1,2
T3	45 - 182 ng/dL
TBG	1,6 - 2,7 mg/dL
TSH	0,20 - 3,50 Micro
T4 libre	0,6 - 1,4 ng/dL
Index T4 libre	1,5 - 5,7
Rapport molaire T...	0,16 - 0,65
T3 libre	2,2 - 4,0 pg/mL
Rapport molaire T...	0,16 - 1,08
Thyroglobuline(Tg)	< 40,0 ng/mL
Ac. anti-TPO	< 9,0 U/mL
Anticorps anti-Tg	< 4,9 U/mL

28/08/09	04/02/09
09:13	09:39
21110093	20747540

46.72 5.74

1.2 0.8

3.1

Madame S. 75 ans

		Thyr 125	Thyr 100	Thyr 75	Thyr 50	Thyroxine 25			
	S. hyper								
Test	Réfs	30/08/10 08:15 21769715	01/07/10 08:34 21674216	07/05/10 09:35 21571885	05/03/10 08:19 21452528	28/12/09 08:15 21329657	03/11/09 09:31 21231960	28/08/09 09:13 21110093	04/02/09 09:39 20747540
FSH	1,4 - 28,6								
Prolactine	< 20,0 ng/mL								
Oestradiol	Enfant: <27								
SHBG	20,0 - 115,0 nmol/L								
HCG chaîne Alpha ...	mUI/mL								
Tests dynamiques									
Prolactine : 0'	ng/mL								
HCG chaîne Alpha ...	mUI/mL								
TSH : 0'	MicroU/mL								
Thyroïde									
Thyroxine (T4)	4,8 - 11,9 µg/dL								
T4 Resin Uptake	32,0 - 48,0 %								
T4 Resin Uptake n...	0,8 - 1,2								
T3	45 - 182 ng/dL								
TBG	1,6 - 2,7 mg/dL								
TSH	0,20 - 3,50 MicroU/mL	20.95	25.06	22.79	6.24	6.74	6.61	46.72	
T4 libre	0,6 - 1,4 ng/dL	2.0	1.9	1.3	1.5	1.3	1.1	1.2	
Index T4 libre	1,5 - 5,7							0.8	
Rapport molaire T...	0,16 - 0,65								
T3 libre	2,2 - 4,0 pg/mL	3.3	2.7	3.1	2.9	2.8	3.5	3.1	
Rapport molaire T...	0,16 - 1,08								
Thyroglobuline(Tg)	< 40,0 ng/mL								
Ac. anti-TPO	< 9,0 U/mL						8.3		
Anticorps anti-Tg	< 4,9 U/mL						< 0,9		

Madame S. 75 ans

A horizontal timeline diagram. At the left end, the text "asymptomatique" is written above a red double-headed arrow pointing left. In the center, the text "Stop Thyroxine" is written above a vertical red double-headed arrow pointing down. At the right end, the text "Symptômes d'hyper..." is written above a red double-headed arrow pointing left. The entire timeline is set against a light blue background.

Endocrinologie		▼	≤ 5 ans	▼					
Test	Réfs		13/05/11 08:47 22250753	22/03/11 12:50 22152694	16/02/11 11:13 22085762	17/01/11 08:12 22024465	05/11/10 08:23 21894144	30/08/10 08:15 21769715	01/07/10 08:34 21674216
FSH	1,4 - 28,6	+				180,8			
Prolactine	< 20,0 ng/mL					29,1			
Oestradiol	Enfant: <27	+				< 10			
SHBG	20,0 - 115,0 nmol/L					95,3			
HCG chaîne Alpha ...	mUI/mL					Supprimé			
Tests dynamiques									
Prolactine : 0'	ng/mL					0 : 29,3			
						30 : 83,1			
HCG chaîne Alpha ...	mUI/mL					60 : 49,8			
						90 : 37,3			
TSH : 0'	MicroU/mL					120 : 30,4			
						0 : 8,1			
Thyroïde						30 : 8,1			
						60 : 8,2			
Thyroxine (T4)	4,8 - 11,9 µg/dL					90 : 8,3			
						120 : 7,3			
T4 Resin Uptake	32,0 - 48,0 %					0 : 8,1			
						30 : 8,1			
T4 Resin Uptake n...	0,8 - 1,2					60 : 8,2			
						90 : 8,3			
T3	45 - 182 ng/dL					120 : 7,3			
						0 : 8,1			
TBG	1,6 - 2,7 mg/dL					30 : 8,1			
						60 : 8,2			
TSH	0,20 - 3,50 MicroU/mL					90 : 8,3			
						120 : 7,3			
T4 libre	0,6 - 1,4 ng/dL					0 : 8,1			
						30 : 8,1			
Index T4 libre	1,5 - 5,7					60 : 8,2			
						90 : 8,3			
Rapport molaire T...	0,16 - 0,65					120 : 7,3			
						0 : 8,1			
T3 libre	2,2 - 4,0 pg/mL					30 : 8,1			
						60 : 8,2			
Rapport molaire T...	0,16 - 1,08					90 : 8,3			
						120 : 7,3			
Thyroglobuline(Tg)	< 40,0 ng/mL					0 : 8,1			
						30 : 8,1			
Ac. anti-TPO	< 9,0 U/mL					60 : 8,2			
						90 : 8,3			
Anticorps anti-Tg	< 4,9 U/mL					120 : 7,3			
						0 : 8,1			

Madame S. 75 ans

Patiente asymptomatique

Biologie thyroïdienne ‘de routine’ : hypothyroïdie avec T4 libre élevée

Hypersécrétion hypophysaire de TSH ??

IRM hypophyse: normale -

Test TRH: réponse normale de la TSH qui passe de 9.3 à 18,6 µU/ml...

Diagnostic:

Interférence dans le dosage de TSH par des anticorps hétérophiles se comportant comme la TSH → valeur faussement élevée !





hypercalcémie



Antécédents

- Insuffisance rénale chronique avec protéinurie < hyalinose segmentaire et focale (créatinine: 1,4 mg/dl – protéinurie: 1 g/24h)
- HTA
- Syndrome métabolique 5/5 avec diabète
- G2P2

Traitements

- | | |
|-------------------------|--------|
| - Olmetec 40 mg | 1/jour |
| - Zestoretic 20/12.5 mg | 1/jour |
| - Lasix 40 mg | 1/jour |
| - Lipitor 20 mg | 1/jour |
| - Zyloric 100 mg | 1/jour |



Mme M.H. née le 14/06/1958

Symptômes

- patiente asymptomatique
- découverte fortuite d'une hypercalcémie modérée depuis 5 ans
- stable dans le temps

Examen clinique

- Poids 90 kgs - taille 166 cm - BMI 34 Kg/m²
- Périm. Abdominal 98 cm
- TA 145/90 mm Hg
- palpation cervicale normale

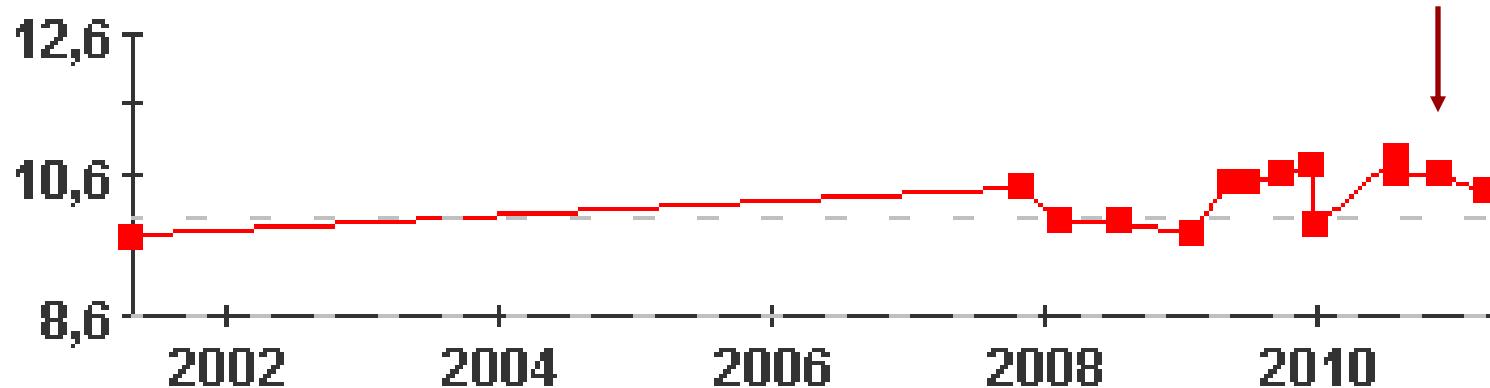


Bilan biologique

- glycémie 122 mg/dl – HbA1c 7.0% (3-6)
- Na 139 mEq/L - K 4.2 mEq/L - hémogramme: normal
- chol total 147 mg/dl – HDL: 46 – LDL: 77 – trigly 115 mg/dl
- créatinine 1,40 mg/dl – urée 83 mg/dl – GFR 42 ml/min
- albumine 4,2 g/dl
- Calcémie 10,59 mg/dl (nl 8,6-10) – phosphore 3,2 mg/dl
- PTH 120 pg/ml (16-81)
- Rapport Ca/créat sur spot urinaire: 0,18 (nl < 0,15)
- 25 (OH) vit D3 21 ng/ml (30-100)
- 1,25(OH)₂ vit D3 23 pg/ml (18-45)



Calcium total



Calcium ionisé 5,6
mg/dl (nl 4,4-4,8)

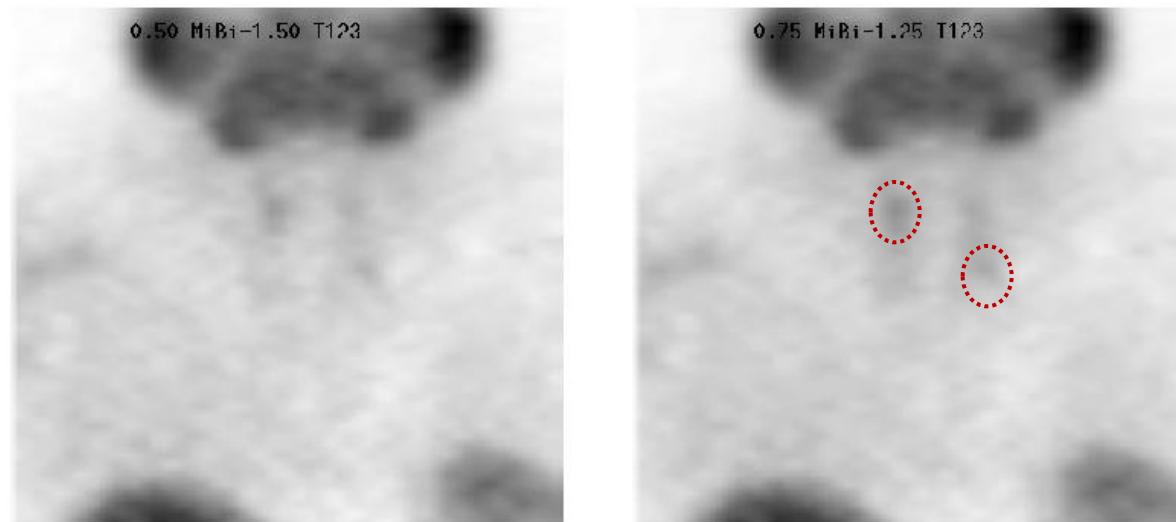
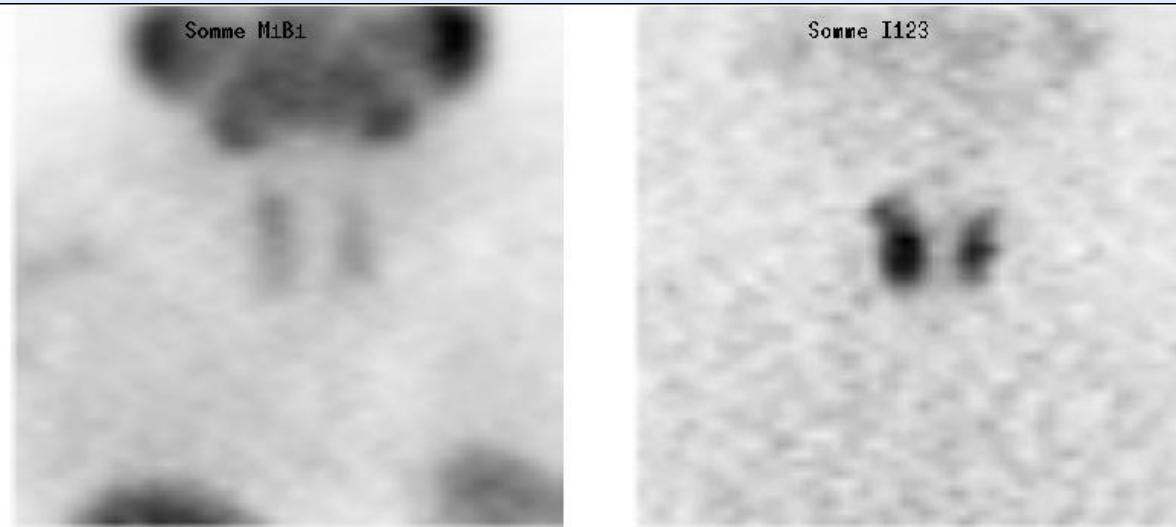
Diagnostic ? Autres examens ?

- Probable hyperparathyroïdie primaire (HPP)
- Arrêter diurétique thiazidique et contrôler calcémie et PTH après 2 mois:
on retrouve hypercalcémie et PTH augmentée...
- Doser calciurie de 24h !
- Bilan de localisation de l'HPP (?)



Mme M.H. née le 14/06/1958

Scintigraphie de
soustraction
MIBI- I^{123}



Mme M.H. née le 14/06/1958

Echographie cervicale

Sous le lobe thyroïdien droit, on observe une petite structure hypoéchogène mesurant 5 mm x 6 mm x 3 mm. Cette structure pourrait correspondre à une parathyroïde discrètement hypertrophiée. En arrière de la partie supérieure du lobe thyroïdien droit, on observe également une petite structure hypoéchogène allongée mesurant 4 mm x 3 mm x 6 mm. Cette structure pourrait également correspondre à une glande parathyroïde discrètement hyperplasique.

Pas d'anomalie visualisée du côté gauche.

Conclusion

Suspicion d'hyperplasies parathyroïdiennes supérieure et inférieure droites. Ceci est à corrélérer aux données de la scintigraphie.

Bien cordialement,

Docteur COCHE Emmanuel



Mme M.H. née le 14/06/1958

Densitométrie osseuse: normale

CT abdomen supérieur: pas de lithiase

Calciurie de 24h: 54 mg !

$$\text{Rapport clairance Ca/creat} = \frac{U_{\text{Ca}} \times P_{\text{creat}}}{U_{\text{creat}} \times P_{\text{Ca}}} = \frac{54 \times 1.22}{1380 \times 10.7} = 0.0045 \quad (< 0.010)$$

Diagnostic ?



Diagnostic différentiel des hypercalcémies

PTH normal/elevated	PTH low
<ul style="list-style-type: none">- pseudo-hypercalcemia (ionized calcium is normal)- primary hyperparathyroidism- familial hypocalciuric hypercalcemia- thiazidic diuretic- lithium	<ul style="list-style-type: none">- hypercalcemia of malignancy- secretion of PTH-RP- osteolytic metastases- production of 1,25 vit D- sarcoidosis and other granulomatosis- vitamin D intoxication- Milk-alcali syndrome- Severe hyperthyroidism- Acute adrenal insufficiency



Diagnostic différentiel des hypercalcémies

PTH normal/elevated	PTH low
<ul style="list-style-type: none">- pseudo-hypercalcemia (ionized calcium is normal)- primary hyperparathyroidism- familial hypocalciuric hypercalcemia- thiazidic diuretic- lithium <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="color: red; text-align: center;">Rechercher une mutation inactivatrice du gène CASR</p>	<ul style="list-style-type: none">- hypercalcemia of malignancy- secretion of PTH-RP- osteolytic metastases- production of 1,25 vit D- sarcoidosis and other granulomatosis- vitamin D intoxication- Milk-alcali syndrome- Severe hyperthyroidism- Acute adrenal insufficiency



Confirmation d'une hypercalcémie hypocalciurique familiale

GENETIQUE MOLECULAIRE DES MALADIES HEREDITAIRES

Recherche de mutation dans le gène CASR codant pour le senseur Calcium

Résultat

INDICATION :

Hypercalcémie hypocalciurique.

Recherche d'une mutation inactivatrice du gène CASR.

CONCLUSION :

Le séquençage des exons codants du gène CASR nous a permis de mettre en évidence le variant p.Met74Val.

Ce variant n'a, à notre connaissance, pas encore été répertorié dans les bases de données actuelles mais nous l'avons déjà identifié chez une patiente présentant une hypercalcémie hypocalciurique.

Par ailleurs nous avons interrogé deux sites de prédiction des effets délétères de cette modification nucléique 220 A>G sur l'acide aminé et tous les deux plaident pour un rôle pathogène (SIFT et PolyPhen).



Mme M.H. née le 14/06/1958

Fils de la patiente – 22 ans

→ Calcémie 10,7 mg/dl (nl<10)

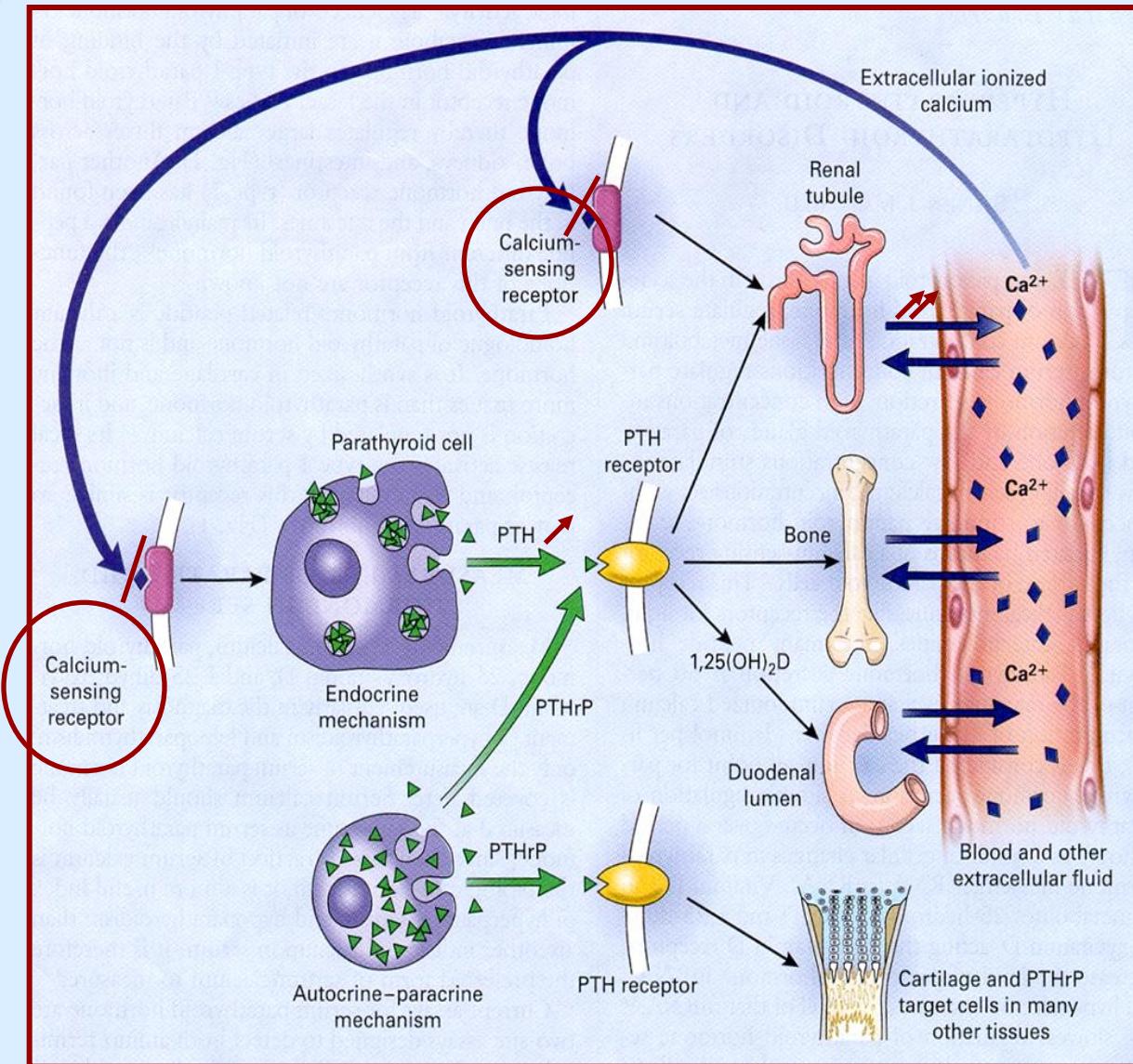
→ Mutation CASR positive

(transmission autosomique dominante)



Hypercalcémie hypocalciurique familiale (FHH)

FHH



Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire

1. Hypercalcémie vraie (\uparrow calcium ionisé)

exclure déficit en vitamine D, hypoalbuminémie, acidose métabolique

2. PTH 1-84 élevée ou normale

PTH > 60 pg/ml chez 80% des patients

entre 30- 60 pg/ml dans 20% des cas !

si PTH < 20 pg/ml → rechercher autre cause d'hypercalcémie

3. Calciurie > 150 mg / 24 h00

ou ratio clairances calcium/créatinine > 0.020 (cut-off: 0.0125)

si ratio < 0,010: exclure FHH



