



## DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES

Référence : ANPGM\_ 099

Page : 1/8  
Numéro de version : 1.0

Date de Création : 16/02/2012

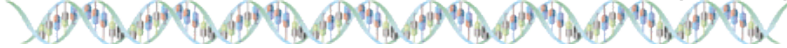
Date de validation en assemblée plénière: 12/03/2012

Date de la remise à jour :

Motif :

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Dr A Saveanu, Pr A Barlier	Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital de la conception, AP-HM, Marseille	16/02/2012
	Dr M Legendre et Dr ML Sobrier	Génétique Clinique et Moléculaire, Hôpital Trousseau, Paris	
Vérificateur(s)	Dr R Reynaud	<i>Service de Pédiatrie, Hôpital Timone enfant, AP-HM, Marseille</i>	12/03/2012
	Pr T Brue, Dr F Castinetti	Service d'Endocrinologie, Hôpital Timone, AP-HM, Marseille	
	Pr S Amsellem	Génétique Clinique et Moléculaire, Hôpital Trousseau, Paris	
Approbateur(s)	<b>Bureau ANPGM :</b>		12/03/2012
	Michel GOOSSENS	Hôpital Henri Mondor-APHP	
	Marc DEPLECH	Hôpital Cochin-APHP	
	Michel VIDAUD	Hôpital Cochin-APHP	



*DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES*

Référence : **ANPGM\_099**

Page : 2/8  
Numéro de version : **1.0**

**SOMMAIRE**

*I. RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE*

*II. CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GENETIQUE*

*A. CAS INDEX*

*B. EXPLORATION DES APPARENTES D'UN SUJET ATTEINT*

*D. ENQUETE FAMILIALE*

*C. DIAGNOSTIC PRENATAL*

*ANNEXE : LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES*

**DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES**Référence : **ANPGM\_099**Page : 3/8  
Numéro de version : **1.0****I. Rappels sur la pathologie**

Les insuffisances antéhypophysaires multiples d'origine génétique (**CPHD**, combined pituitary hormonal deficiency) sont caractérisées par l'association de déficits hormonaux de plusieurs des lignées antéhypophysaires : somatotrope (GH), thyroïdienne (TSH), lactotrope (PRL), corticotrope (ACTH), gonadotrope (LH et FSH). Ces déficits sont liés à des mutations de facteurs de transcription impliqués dans l'ontogénèse hypophysaire. En comparaison avec les causes classiques (secondaires) à un processus expansif intracrânien ou iatrogènes après chirurgie ou radiothérapie cérébrale), l'incidence des hypopituitarismes congénitaux est faible. Elle est estimée à une pour 3000 ou 4000 naissances, même si ces valeurs sont probablement surestimées car certains déficits sont transitoires. La présentation clinique varie en fonction des lignées hormonales concernées ainsi que de la précocité et de l'intensité de l'atteinte. En l'absence de traitement, les principaux symptômes sont le retard de croissance aboutissant à un nanisme (en cas de déficit en GH), un retard psychomoteur (en cas de déficit en TSH), des anomalies de la puberté (en cas de déficit en gonadotrophines).

Les hypopituitarismes congénitaux sont dus à des mutations des gènes codant pour des facteurs de transcription impliqués dans les premières étapes du développement hypophysaire et qui sont associées à divers phénotypes.

**POU1F1 (OMIM 613038, CPHD-1)** : Les patients porteurs de mutation de *POU1F1* ont un phénotype très homogène comprenant un déficit hypophysaire combiné sévère, à révélation infantile intéressant la fonction somatotrope, lactotrope et thyroïdienne sans atteinte des autres lignées. Le déficit thyroïdienne peut parfois être plus tardif au cours de la deuxième décennie; il est systématiquement rapporté à l'exception d'un patient récemment décrit sans déficit thyroïdienne à l'âge de 20 ans (Woods, Cundall et al. 2005). Le déficit hormonal est associé à une hypoplasie hypophysaire ou une hypophyse de taille normale, la posthypophyse est toujours orthotopique. Il n'existe pas de malformation extra hypophysaire. Deux modes de transmission existent, autosomique récessif le plus souvent mais parfois dominant si la mutation a un effet dominant négatif.

**PROP1 (OMIM 262600, CPHD-2)** : Les patients porteurs de mutation de *PROP1* ont un déficit somatotrope, thyroïdienne et lactotrope mais aussi un déficit gonadotrope voire corticotrope (Vallette-Kasic, Barlier et al. 2001; Reynaud, Chadli-Chaieb et al. 2004; Reynaud, Gueydan et al. 2006). Ces déficits apparaissent de façon progressive, généralement pendant l'enfance ou l'adolescence mais parfois plus tardivement après un hypogonadisme longtemps isolé (Reynaud, Barlier et al. 2005). Aucun de ces patients n'a de malformation extra-hypophysaire mais l'hypophyse peut être hypoplasique, normoplasique voire hypertrophique lors de la réalisation de l'IRM cérébrale et hypophysaire. L'hypertrophie pseudotumorale doit être distinguée d'un processus tumoral évolutif et implique toujours spontanément en faveur d'une hypoplasie hypophysaire. Le mode de transmission est autosomique récessif. Les mutations de *PROP1* constituent la 1<sup>e</sup> cause génique connue actuellement de déficits hypophysaires multiples congénitaux.

**LHX3 (OMIM 221750, CPHD-3)** : Les mutations humaines de *LHX3* ont été initialement rapportées chez des patients issus de familles consanguines non apparentées et porteurs d'un déficit hypophysaire complet à l'exception du déficit corticotrope, d'une anomalie de rotation du cou et avec une hypophyse sévèrement hypoplasique ou paradoxalement hyperplasique (Netchine, Sobrier et al. 2000). Depuis d'autres mutations ont été rapportées. Dans tous les cas ces patients sont issus d'union consanguine. Le déficit antéhypophysaire sévère et précoce (révélation néonatale sauf un cas infantile) inclue dans 50% des cas un déficit corticotrope. L'anomalie de rotation du cou a été rapportée pour l'ensemble des patients à l'exception d'un cas sans que le mécanisme sous-jacent ne soit compris. L'hypothèse la plus probable est un défaut de développement de la corne antérieure de la moelle car *LHX3* est fortement exprimé dans la moelle notamment cervicale. Le retard mental est



**DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES**

Référence : **ANPGM\_099**

Page : 4/8  
Numéro de version : **1.0**

fréquent et parfois associé à une surdité de transmission, LHX3 étant impliqué dans le développement de l'oreille interne.

**LHX4 (OMIM 262700, CPHD-4)** : La 1<sup>e</sup> mutation humaine de *LHX4* a été trouvée dans une famille caractérisée par un phénotype complexe, associant un déficit antéhypophysaire multiple associé à des anomalies morphologiques à l'IRM hypophysaire et cérébrale (hypoplasie de la selle turcique et de l'hypophyse, post hypophyse ectopique, malformation de Chiari et anomalie de développement du toit du cervelet) (Machinis, Pantel et al. 2001). Trois autres équipes ont ensuite rapporté des variants géniques de *LHX4* associés à des déficits antéhypophysaires multiples selon un mode de transmission autosomique dominante (Tajima, Hattori et al. 2007; Castinetti, Saveanu et al. 2008; Pfaeffle, Hunter et al. 2008). Pour l'ensemble de ces patients, il apparaît une variabilité phénotypique au sein d'une même famille. L'hypoplasie de la selle turcique, la malformation de Chiari ou le syndrome d'interruption de tige ne sont pas obligatoires mais au moins une de ces 3 anomalies radiologiques est présente.

**HESX1 (OMIM 182230, septo-optic dysplasia, CPHD-5)** : Les premières mutations de *HESX1* ont été rapportées en 1998 chez des patients porteurs de dysplasie septo optiques par analogie avec le phénotype murin *Hesx1*<sup>-/-</sup> (Dattani, Martinez-Barbera et al. 1998). Cependant les mutations de *HESX1* ne sont retrouvées que chez 1% de ces patients. Des mutations de ce gène ont aussi été rapportées chez les patients atteints de CPHD congénitaux (McNay, Turton et al. 2007). Les patients ont le plus souvent, un déficit antéhypophysaire complet mais quelques uns ont un déficit somatotrope isolé. Le phénotype radiologique est extrêmement hétérogène, avec ou sans anomalie des voies optiques, une hypophyse normo ou hypoplasique mais jamais hyperplasique, la posthypophyse pouvant être en place ou en position ectopique avec ou sans syndrome d'interruption de tige pituitaire. Certains patients peuvent avoir des malformations extra hypophysaires telles que des lipomes suprasellaires ou une malformation de Chiari. Enfin le mode de transmission est autosomique dominant ou récessif.

**OTX2 (OMIM 613986, CPHD-6)** : Les 1<sup>e</sup> mutations d'*OTX2* ont été initialement décrites chez des patients porteurs d'anophtalmie ou microphthalmie sans anomalie hypophysaire associée. Cependant dès 1991, des délétions de la région 14q21q22 (comprenant notamment *OTX2*) ont été rapportées chez des patients porteurs d'aplasie hypophysaire associée à des anophtalmies (Bennett, Betts et al. 1991). Depuis 2008, 3 équipes ont rapportées des mutations hétérozygotes d'*OTX2* dans des déficits hypophysaires multiples associées à des anophtalmies (Dateki, Fukami et al. 2008; Tajima, Ohtake et al. 2009) mais également sans anomalie oculaire clinique ni radiologique (Diaczok, Romero et al. 2008)

**SOX3 (OMIM 300123, Mental retardation, X linked, isolated growth hormone deficiency, or CPHD)** : Deux équipes ont rapporté des anomalies géniques de *SOX3* (duplication ou mutation) selon un mode de transmission liée à l'X (Solomon, Ross et al. 2004)(Laumonnier, Ronce et al. 2002; Woods, Cundall et al. 2005). Le phénotype des patients est extrêmement variable comprenant soit un retard mental lié à l'X avec déficit somatotrope (Laumonnier, Ronce et al. 2002) soit un panhypopituitarisme précoce et sévère associé à des malformations cérébrales (hypoplasie du corps calleux, infundibulum hypoplasique ou absent, post-hypophyse ectopique inconstant) mais sans retard mental.

**PITX2 (OMIM 180500, Axenfeld-Rieger syndrome, type 1)** : Les mutations de *PITX2* sont associées à la survenue du syndrome d'Axenfeld-Rieger de transmission autosomique dominante ou récessive, caractérisé par des anomalies du segment antérieur de l'œil (hypoplasie de l'iris, malposition de la pupille, anomalies cornéennes, anomalies de la fermeture de l'angle irido-cornéen) et des anomalies systémiques (dysmorphie crano-faciale, anomalies dentaires, anomalies morphologiques ombilicales). A ce jour 41 patients présentant un syndrome d'Axenfeld-Rieger ont été rapportés. Seulement 7% de cas patients présentaient également un déficit en GH associé à une hypoplasie hypophysaire. De nombreux patients porteurs du syndrome ont une anomalie de la selle turcique (selle turcique allongée) sans déficit hypophysaire associé.

**DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES**Référence : **ANPGM\_099**Page : 5/8  
Numéro de version : **1.0**

**Le traitement** consiste à substituer chacun des déficits antéhypophysaires observés et à éduquer le patient sur la nécessité de ces traitements au long cours. La surveillance porte sur l'adaptation de ces traitements et le dépistage de la survenue de nouveaux déficits. Le type de transmission varie en fonction du facteur de transcription impliqué et de la mutation (récessif pour PROP1 et LHX3, dominant pour LHX4, récessif ou dominant selon les mutations pour POU1F1 et HESX1). Le conseil génétique est donc nécessaire afin de dépister les nouveau-nés à risque et de pouvoir adapter la surveillance. Le pronostic est bon, avec un devenir identique à celui d'un patient non déficitaire si le traitement substitutif est pris dès le diagnostic posé et adapté correctement, avec un suivi par un médecin spécialisé.

## **II. Contextes cliniques pour l'analyse génétique**

### *A. Cas index*

Le patient doit être caractérisé sur le plan clinique, biologique et radiologique. Le déficit hypophysaire doit comprendre un déficit en GH objectivé par des tests biologiques (2 tests) et au moins un autre déficit antéhypophysaire (thyroïdote, corticotrope, lactotrope ou gonadotrope), objectivé également par de valeurs biologiques.

Tout autre cause (traumatisme, tumorale) doit être écarté. L'association de malformations associées (oculaires, ligne médiane) et/ou d'une surdité et/ou d'un retard psychomoteur permettent d'orienter les explorations génétiques.

Une imagerie par IRM hypophysaire et cérébrale est nécessaire afin :

1. D'éliminer une pathologie tumorale de la région hypophysaire
2. D'identifier une hypoplasie anté hypophysaire (majorité des cas)
3. De préciser la position de la posthypophyse (eutopique ou ectopique) et de la tige hypophysaire (visible, fine, épaissie, interrompu) qui permettent d'orienter partiellement le choix des explorations génétiques.
4. La présence de malformations cérébrales associées aux déficits hypophysaires pour certaines altérations géniques.

Une consanguinité familiale, des cas familiaux, le caractère profond des déficits et leur début précoce (période néonatale) sont des critères qui augmentent la possibilité de trouver une altération génique.

### *B. Apparenté non atteint*

La recherche directe des mutations du gène en cause (PROP1, POU1F1, LHX4, LHX3, HESX1, PITX2, SOX3, OTX2) chez les apparentés du proposant dont la mutation responsable de la pathologie a été préalablement caractérisée est réalisée par PCR-séquençage, en vue d'avancer vers un diagnostic génotypique prédictif. En effet, les corrélations génotype-phénotype des mutations de ces gènes ne sont pas encore bien établies, la pénétrance est variable pour certains gènes (ex : LHX4), l'âge d'apparition des déficits est extrêmement variable chez les apparentés, notamment pour le déficit corticotrope qui nécessite une prise en charge adaptée. Dans ce contexte, le dépistage des apparentés est nécessaire

- 1- Pour identifier le plus tôt possible un déficit hypophysaire, mettre en route le traitement substitutif et prévenir les conséquences parfois irréversibles de ces déficits (nanisme, retard mental..) voire létales comme pour le déficit corticotrope



*DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES*

Référence : **ANPGM\_099**

Page : 6/8  
Numéro de version : **1.0**

- 2- Pour progresser dans la caractérisation phénotypique, de ces pathologies rares, la compréhension de leur mode de transmission et de leur pénétrance

*C. Enquête familiale*

Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate (mutation faux-sens, mutation intronique). Dans ce contexte, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale.

Ces mutations font également l'objet d'études de validation au sein du réseau GENHYPOPIT

*D. Diagnostic prénatal*

En ce qui concerne les déficits hypophysaires combinés sans autre anomalie cérébrale, le diagnostic prénatal n'est pas justifié dans la mesure où un traitement substitutif hypophysaire efficace peut être mis en place dès la naissance.

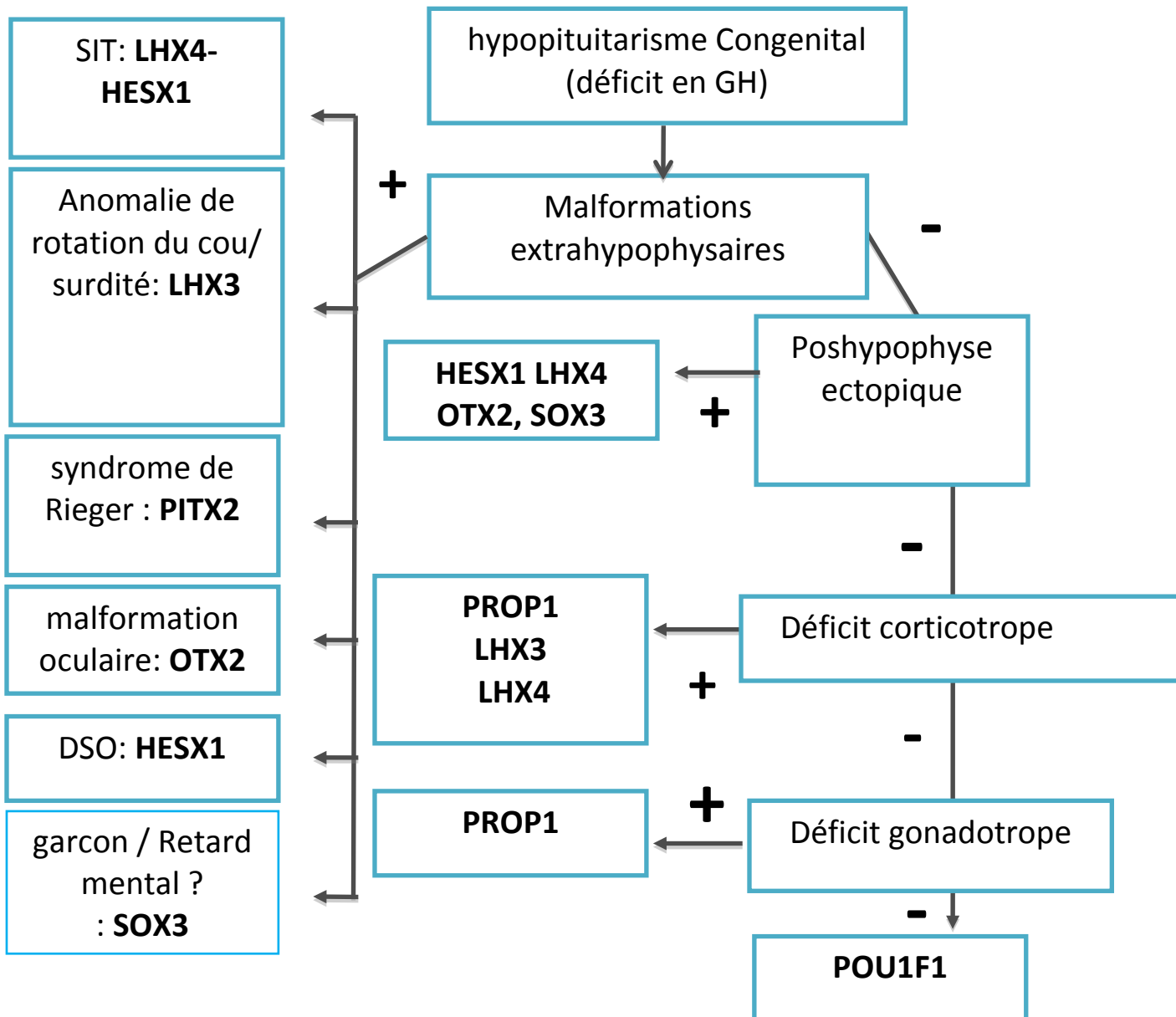
En cas d'anomalie cérébrale associée, la demande doit être considérée au cas par cas en fonction du gène et du phénotype familial.



*DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES*

Référence : ANPGM\_099

Page : 7/8  
 Numéro de version : 1.0





*DEFICITS HYPOPHYSAIRES COMBINES*

Référence : **ANPGM\_099**

Page : 8/8  
Numéro de version : **1.0**

<i>Laboratoire</i>	<i>Tél</i>	<i>Responsables</i>	<i>Gène analysés</i>
UF de génétique clinique et moléculaire Service de Génétique et Embryologie médicale Hôpital Armand Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 Paris Cedex 12.	Tel : 01 44 73 52 95 Fax :01 44 73 52 19	Dr M Legendre, Dr ML Sobrier Pr S Amsellem	PROP1,POU1F1, LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, SOX3
Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital de la Conception, 147 bd Pierre Dramard, 13385 Marseille cedex 05	Tel : 04 91 38 39 18 Fax 04 91 38 30 81	Dr A Saveanu, Pr A Barlier	PROP1,POU1F1,LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, SOX3, PITX2