

INSUFFISANCES ANTÉHYPOPHYSAIRES MULTIPLES FAMILIALES ASSOCIEES A UN PROCESSUS HYPOPHYSAIRE : QUEL DIAGNOSTIC ?

N. S. FEDALA, A. E. M. HADDAM*, F. CHENTLI

Service d'Endocrinologie, CHU Bab El Oued

** Service d'Endocrinologie, EPH Bologhine*

RESUME

L'insuffisance antehypophysaire, dissociée ou complète de l'enfant, relève de plusieurs étiologies. La cause tumorale, telle que le craniopharyngiome, est prédominante et doit être systématiquement recherchée. La présence d'une lésion "tumorale" hypophysaire chez un enfant présentant un déficit en GH, surtout s'il est familial, ne doit pas négliger l'éventualité d'une origine génétique concomitante, en particulier une mutation du Prop 1. L'abstention chirurgicale dans ce cas, avec une surveillance morphologique et ophtalmologique sont alors indiquées en raison d'une régression spontanée de l'hyperplasie pseudo-tumorale. Nous rapportons à ce propos deux observations cliniques.

Mots clés : Insuffisance antéhypophysaire, Déficit en GH, Hyperplasie hypophysaire, Mutation du Prop 1.

INTRODUCTION

L'insuffisance antéhypophysaire de l'enfant relève de plusieurs étiologies. Les causes tumorales sont prédominantes et doivent être systématiquement recherchées. Il existe cependant des formes pseudo tumorales infiltratives (autoimmune, neurosarcoïdose) ou d'origine génétique qui peuvent être confondues avec d'authentiques processus hypophysaires. Ces lésions ne sont alors reconnues que tardivement à l'étude anatomopathologique lors d'intervention abusive pour tumeur hypophysaire sans compter les risques liés à cette chirurgie.

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

Deux patients BN et AS, issus de mariage consanguin du premier degré, âgées respectivement de 14 et 10 ans, ont consulté pour retard staturo-pondéral.

L'interrogatoire a révélé la présence de cas similaire chez les frères respectifs BK âgé de 08 ans et AH âgé de 12 ans. L'examen clinique chez les 04 patients a révélé un retard statural sévère, un morphotype caractéristique d'insuffisance somatotrope

(visage poupin, ensellure nasale, acromicrie adiposité abdominale). Il existait des signes discrets d'hypothyroïdie chez tous les patients à l'exception de BK, ainsi qu'un micro pénis et une cryptorchidie bilatérale chez les deux garçons. Le reste de l'examen clinique était sans particularité notamment l'examen neuro ophtalmologique (tab. I).

L'exploration hormonale (Tableau II) a confirmé le diagnostic de déficit somatotrope responsable du retard statural. L'insuffisance somatotrope était sévère dans tous les cas avec un pic moyen de GH inférieur à 1 mUI/l à deux tests de stimulation pharmacologique (test à l'insuline et glucagon propranolol) et avec des valeurs effondrées d'IGF1. L'évaluation des autres axes hypophysaires a confirmé l'hypothyroïdie chez les trois patients et a objectivé de plus une insuffisance corticotrope patente dans 01 cas et partielle chez deux autres. L'insuffisance corticotrope était asymptomatique dans les 03 cas. Quant à l'évaluation de l'axe gonadotrope elle a été impossible à réaliser en raison de l'âge osseux non pubère, celui-ci étant en moyenne de 06 ans \pm 1,2 (5 - 8,5).

Patients Sexe	Age à la 1ère Consultation	Retard Staturο-pondéral	Morphotype caractérisant l'insuffisance somatotrope	Autres déficits
BN (F)	14 ans	+	+	Hypothyroïdie
BK (M)	08 ans	+	+	Micro pénis Cryptorchidie bilatérale
AS (F)	10 ans	+	+	Hypothyroïdie
AH (M)	12 ans	+	+	Hypothyroïdie + micro pénis + criptorchidie.

Tab. I : signes cliniques lors du diagnostic

Patients	IGF1 ng/ml	Pic GH Av et Ap glucagon (mUI/l) (n = 0-20)	Pic GH Av et Ap insuline (mUI/l) (n = 0-20)	FT4 (pmol/ml) (n=11,5-23)	TSHus U/l (n=0,2-4)	Cortisol Av et Ap insuline (nmol/l) (n=154-638)	ACTH pg/ml (n=0-46)
BN (F)	17	0,43-1,02	0,2-0,7	06	0,12	** 80 -	10
BK (M)	10	0,3 - 1,5	0,1 - 0,8	11	1,10	160 - 550	15
AS (F)	20	0,2 - 1,2	0,19- 0,24	08	0,20	158-250	20
AH (M)	16	0,18-0,80	0,2-0,3	04	0,80	164-230	12

* Interprétation en fonction du stade pubertaire et de l'âge

** Test à l'insuline non fait.

Tab. II : Résultats hormonaux

L'exploration neuroradiologique en imagerie par résonance magnétique a révélé deux aspects morphologiques consistant en une hyperplasie pseudo tumorale chez les 02 patientes (Fig. 1 et 2) et une hypoplasie hypophysaire chez les frères respectifs. En raison du caractère familial et multiple du déficit hypophysaire, une étude en biologie moléculaire a été réalisée révélant chez les 04 patients une mutation homozygote du Prop 1 (Tab. III).

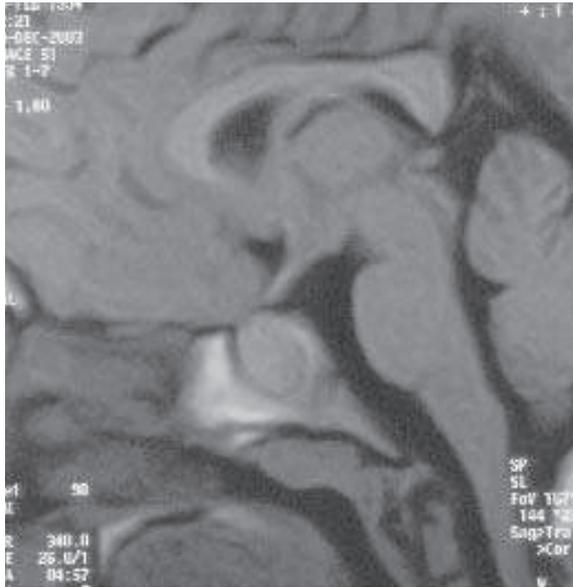


Fig. 1 : IRM en coupe sagittale : processus expansif hypophysaire d'aspect homogène

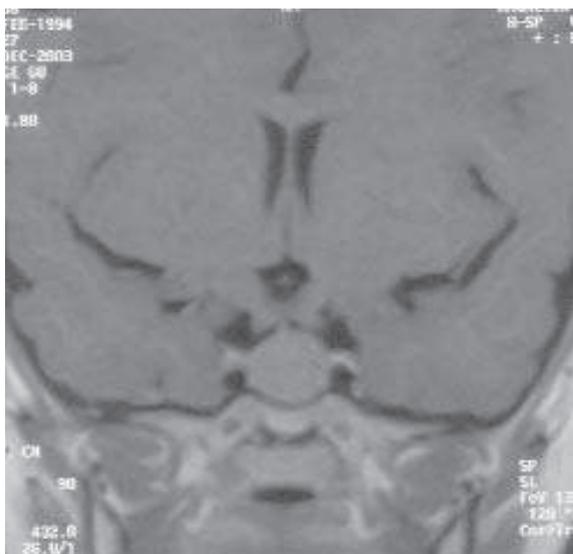


Fig. 2 : IRM en coupe coronale : processus hypophysaire homogène bombant le diaphragme

Patients Sexe	IRM Hypophysaire	Mutation
BN (F)	Hyperplasie	Prop 1 R 120 c Homozygote
BK (M)	Hypoplasie	Prop 1 R 120 c Homozygote
AS (F)	Hyperplasie	Prop 1 R 73 c Homozygote
AH (M)	Hypoplasie	Prop 1 R 73 c Homozygote

Tab. III : Résultats neuro radiologiques et génétiques.

Les patients ont bénéficié d'une hormonothérapie substitutive par hormone de croissance biosynthétique à raison de 0,7 μ /kg/semaine en sous cutané 07 jours sur 07. Ce traitement a été associé à la lévothyroxine à raison de 2,5 μ g/kg/jour par voie orale en cas de déficit thyroïdienne et à l'hydrocortisone 5 à 10 mg/m²/j en cas d'insuffisance corticotrope.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'un déficit thyroïdienne chez le patient BK, par la totalisation du déficit corticotrope chez les patients AS et AH ainsi que par la régression spontanée du volume hypophysaire vers l'hypoplasie après un recul de 2,5 ans en moyenne (Tab. IV).

Patients Sexe	Autres déficits hormonaux (délais 1ère consultation)	Evolution de l'IRM hypophysaire
BN (F)	-	Hyperplasie / Hypoplasie
BK (M)	TSH (08 ans)	Hyperplasie / Hypoplasie
AS (F)	ACTH (1 an)	Hyperplasie / Hypoplasie
AH (M)	ATH (1,5 ans)	Hypoplasie / Hyperplasie

Tab. IV : Résultats évolutifs hormonaux et neuroradiologiques

DISCUSSION

La présence de troubles endocriniens compatibles avec une atteinte antéhypophysaire est d'emblée évocatrice d'une lésion organique intéressant l'axe hypothalamo-hypophysaire. Son exploration en résonance magnétique est alors systématique et doit éliminer un processus expansif intracrânien, le craniopharyngiome étant considéré comme le plus fréquent chez l'enfant. Les autres pathologies acquises infectieuses, infiltratives sont plus rares à cet âge [2, 3, 4]. Une nouvelle entité rapportée au cours de cette dernière décennie est l'aspect pseudo tumoral lié à une mutation du gène codant pour le facteur de transcription prop 1 de l'ontogenèse hypophysaire [5, 6, 7, 8]. En effet depuis une vingtaine d'années seulement, des études moléculaires ont découvert des altérations génétiques responsables de déficits congénitaux hypophysaires chez l'être humain [9]. Cependant malgré la découverte de plusieurs gènes associés à l'insuffisance somatotrope chez l'homme, les mécanismes moléculaires à l'origine de la grande majorité des insuffisances congénitales restent à élucider [10]. Chez l'homme, les mutations du prop 1 constituent actuellement la première cause de déficits hypophysaires multiples [6, 11, 12]. Les patients porteurs de cette mutation tous à l'état homozygote présentent un hypopituitarisme caractérisé par l'installation progressive et variable des différents déficits hypothalamo-hypophysaires [13].

Le déficit en GH constant et complet tel qu'il a été constaté chez nos patients est responsable d'un retard statural sévère et d'un phénotype caractéristique.

L'âge au diagnostic se situe entre 06 et 07 ans [6, 15]. Celui de nos deux patientes était avancé en raison du retard au diagnostic. Le déficit thyroïdienne absent au début est apparu secondairement de même que l'atteinte constante de l'axe gonadotrope [6, 16]. Le déficit corticotrope est le seul déficit considéré inconstant dans la littérature [13, 17]. Cette atteinte a été objectivée chez nos patientes.

Les sujets présentant un tel déficit sont toujours asymptomatiques et la gravité d'une éventuelle décompensation aiguë exige comme d'ailleurs pour les autres atteintes potentielles des réévaluations régulières.

L'étude de la morphologie hypophysaire chez les patients présentant une mutation du Prop 1 montre des aspects différents : antéhypophysaire hypoplasique, hyperplasique ou de taille normale. L'augmentation de la taille hypophysaire peut alors poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un authentique processus tumoral et conduire à un traitement radical dont les conséquences peuvent être graves. En fait, l'évolution est marquée dans tous les cas par une régression spontanée vers l'hypoplasie hypophysaire [18, 19]. Ces constatations ont été vérifiées chez nos patients. La possibilité de troubles visuels secondaires à l'hyperplasie hypophysaire doit toute fois faire envisager des contrôles radiologiques en imagerie par résonance magnétique et des champs visuels répétés. Il faut aussi remarquer qu'il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype pour cette mutation. En effet, les frères respectifs des patientes étudiées porteurs de la même mutation avaient un tableau biologique et radiologique différent.

L'étiopathogénie de cette hyperplasie demeure inconnue. Il semblerait selon Voutetakis [20] que le processus causant cet aspect pseudo-tumoral de l'hypophyse prendrait naissance au sein du lobe intermédiaire dont la régression physiologique à la naissance est tardive du fait de la perte de fonction du prop 1.

CONCLUSION

Ainsi, la présence d'une lésion "tumorale" à l'IRM chez des enfants présentant une insuffisance antéhypophysaire multiple familiale doit faire envisager une hyperplasie d'origine génétique. La conduite thérapeutique est alors l'abstention chirurgicale. L'évolution doit être surveillée par des contrôles cliniques, biologiques, neuro-ophtalmologiques et neuro radiologiques réguliers.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BAILEY. P. : Tumors involving the hypothalamus and their clinical manifestations. In Faulton FF, Ranson SW, Frantz. The hypothalamus and control of anatomic function. William. S TextBook of endocrinology WB, Saun Ders Company 1^{er} edition 1950 ; 723.
- [2] CALZADA. LD, CHAUSSAIN. JL, JOB. JC. Growth retardation in histiocytosis x evaluation of anterior pituitary function. Ann Pediatr 1978 ; 25 (7) : 317-322.
- [3] CASTINETTI. F, REYNAUD. R, SAVEANN. A, QUENTIEN. MH, ALBAREL. F, BARLIER. A, ENJALBERT. A, BRUE. T.: Clinical and genetic aspects of combined pituitary hormones deficiency. Ann Endocrinol 2008 ; 69 (1) : 7-17.
- [4] LEVINE. SN, BENZEL. EC, FOWLER. MR, SHROYER. BMD, MIRFAHRAEE. M.
Lymphocytic adenohypophysitis clinical, radiological and magnetic resonance imaging characterization. Neurosurgery 1988 ; 22 : 937-941.
- [5] BERENICE. B, MENDONCA. MGF, OSORIO. AC, LATRONICO. VEL, SUSIH. LO, ARNHOLD. IJP. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A 301, 6302 in the pop 1 gene. J. Clin. Endocrinol. Metab 1999 ; 84 942-945.
- [6] DELODOEY. J, FLUCK. C, BÜYÜKGEBIZ. A, KUHLMANN. EBLE. A, HINDMARSH. P, WU. W, MULLIS. PE. Hot spot in the pop 1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab 1999 ; 84 1645-1650.
- [7] RIEPE. FG, PARTSCH. CJ, BLAN KENSTEINO, MÖNIQ. H, PFÄFFLE. RW, SIPPELL. WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in tow brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to pop 1 mutation. J. Clin. Endocrinol. Metab 2001 ; 86 4353-4357.
- [8] TEINTURIER. C, VALLETTE. S, ADAMSBAUM. C, BENDAOU. BRUE. T, BOUGNERES. PF. Pseudo tumor of the pituitary due to pop 1 deletion. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 2002 ; 15 : 95-101.
- [9] BRUE. T, REYNAUD. R, BECKER. PETROSSAIN. SP, SAVEANU. A, BERLIER. A, ENJALBERT. A. Autogenese de l'hypophyse du developpement anté-hypophysaire normal à la la pathologie . Medecine Classique Endocrinologie et Diabète 2004. (N° hors série) : 4-7.
- [10] PARKS. JS, ABDUL-LATIF. H, KINO SHITA. E, MEACHAM. LR, PFAFFLE. RW, BROWN. MR. Genetic of growth hormone gene expression. Horm Res 1993 ; 40 : 54-61.
- [11] ENJALBERT. A. Déficits pituitaires dans : diagnostic génétique en endocrinologie. Réunion du comité d'interface endocrinologie-diabète avec les comités d'interface génétiques. Reproduction humaine et biologie clinique. 2 Octobre 2002. INSERM.
- [12] REYNAUD. R, BRUE. T, BARLIER. A. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency :experience of 195 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab 2006 ; 91 : 3329-3336.
- [13] BOTTTNER. A, KELLER. E, KRÄTZSCH. J, KECCER. A, HIRSH. W, KIESS. W, BLUM. WF, PFAFFLE. RW. Pop 1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency : A longitudinal analysis. J. Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 3256-3265.

- [14] REYNAUD. R, CHADLI-CHAIEB. VALLETTE-KASIC. S, BARLIER. SARLES. J, PELLIGRINI-BOUILLER. II, ENJALBERT. A, CHAIEB. L, BRUE. T. : A familial form of congenital hypopituitarism due to a pop 1 mutation in a large kindred : phenotypic and in vitro functional studies. *J. Clin. Endo. Metab* 2004 ; 89 : 5779-5786.
- [15] PARKS. JS, BROWN. MR, HURLEY. DL, PHELPS. CJ, WAJN RAJCH. MP. : Heritable disorders of pituitary development. *J. Clin. Endo. Metab* 1999 ; 84 : 4362-4370.
- [16] ROSEN BLOOM. AL, ALMONTE. AS, BROUM. MR, TISLER. DA, BAUBACH. L, PARKS. JS. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the pop 1 gene. *J. Clin. Endo. Metab* 1999 ; 84 : 50-57.
- [17] AGARWAL. G, BATHIA. V, COOKS. S, THOMAS. PQ. Adreno corticotrophin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel pop 1 mutation.: *J. Clin. Endo. Metab* 2000 ; 85 : 4556-4561.
- [18] MENDOCA. BB, OSORIO. MG, LATRONIC. AC, ESTEFAN. V, LO. LS, ARNHOLD. IJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A 301, G 302 in the pop 1 gene. *J. Clin. Endo. Metab* 1999 ; 84 : 942-945.
- [19] RIEPE. FG, PARTSCHE. CJ, BLANKENSTEIN. O, MÖNIQ. H, PFAFFLE. RW, SIPPALLE. WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to pop 1 mutation. *J. Clin. Endo. Metab* 2001 86 : 4353-4357.
- [20] VOUTETAKIS. A, SER TEDAKI. LIVADAS. S, XE KOUKI. P, BOSSIS. I, DACOU-VANTE-TAKIS. C, ARGYROPOULOU. MI. Pituitary Size fluctuation in long term MR studies of pop 1 deficient patients : a persistent pathophysiological mechanism ? *J Endo. Invest* 2006 ; 29 : 462-465.