

Anomalies de la tige pituitaire et déficit en GH dans l'anémie de fanconi

I.Benslama , M.Mezoued, D.Meskine
Service d'endocrinologie EPH Bologhine.

INTRODUCTION :

Maladie autosomique récessive associée à une instabilité chromosomique, l'anémie de Fanconi est marquée par une hétérogénéité phénotypique qui inclut une insuffisance médullaire, un syndrome malformatif variable, une prédisposition à développer des leucémies aiguës myéloïdes, et des tumeurs solides. L'association à certaines endocrinopathies est relativement fréquente. Celles-ci constituent un facteur supplémentaire de morbidité et doivent être recherchées et traitées, c'est le cas que nous allons rapporter

CAS CLINIQUE:

Il s'agit d'un enfant âgé de 3 ans et demi, 1^{er} d'une fratrie de 2, issu d'un mariage consanguin 2^{ème} degré consultant pour retard statural pondéral associé à un micropénis.

L'examen clinique retrouve un retard statural et pondérale à +3 DS (poids 12 kg, taille 87 cm). Un faciès particulier caractérisé par une microcéphalie, visage triangulaire, oreilles légèrement décollés, sans anomalies de la ligne médiane.

Il s'y associe un micropénis (2.5 cm) sans hypospadias avec une cryptorchidie bilatérale. Un retard non significatif de l'âge osseux (AO : à 2 ans) a été retrouvé, l'exploration hormonal a objectivé un déficit somatotrope, sans autres déficits endocriniens (l'axe gonadotrope n'ayant pu être exploré).

Sur le plan morphologique : l'IRM cérébrale a visualisé une lésion tumorale de la queue de l'hippocampe droit associée à un syndrome d'interruption de la tige pituitaire avec post hypophyse ectopique (voir figure 1, 2, 3). L'échographie abdominale a retrouvé les testicules en position inguinale haute, ainsi qu'un aspect de rein en fer à cheval. Au cours du suivi du patient une bicytopenie (anémie et thrombopénie) est apparue avec à la biopsie médullaire une hypoplasie profonde sans invasion tumorale.

Le Diagnostic d'anémie de fanconi associée à un déficit en GH par interruption de la tige pituitaire a été retenu (l'étude génétique n'a pu être faite).

Le traitement par hormone de croissance n'a pas été entrepris chez notre patient en vu du risque de progression de la tumeur de l'hippocampe sous traitement. Sur le plan hématologique, le patient a bénéficié de transfusions sanguines itératives, en attente d'une greffe de moelle. Malheureusement il décéda quelques mois plus tard, à la suite d'une septicémie, compliquant un

DISCUSSION:

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie autosomique récessive qui fait partie des syndromes d'instabilité chromosomique, elle est caractérisée par des malformations congénitales, une hématopoïèse déficiente à l'origine d'aplasie médullaire et une propension accrue aux leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec un risque multiplié par 15 000, et à certaines tumeurs solides telles que les carcinomes hépatocellulaires et les carcinomes squameux de l'oropharynx, de l'oesophage et de la vulve [1].

Sur le plan clinique, notre patient présente les malformations congénitales particulièrement évocatrices de l'AF : la petite taille présente souvent dès la naissance (65–100%), la dysmorphie faciale typique avec microcéphalie et micrognathisme conférant un petit visage triangulaire (80–100%), l'examen neurologique est sans anomalies. Le bilan morphologique montre une malformation rénale, habituellement rencontrées dans près de 20 à 50% des cas [2].

L'AF est confirmée par la mise en évidence de cassures chromosomiques induites en présence d'agents portant l'ADN. À ce jour, 12 groupes de complémentation impliqués dans l'AF sont connus [3]. Le gène *FANCA* est le plus fréquemment impliqué (près des deux tiers des cas) suivi par *FANCC* (15%) et *FANCG* (9%)

Le(s) rôle(s) exact(s) de ces gènes ne sont pas connus, mais il semble qu'une mutation de l'un de ces gènes empêche la complexation intranucléaire normale des protéines correspondantes et perturbe le processus de réparation de l'ADN.

Les mécanismes du SIT et de l'hypopituitarisme au cours de l'AF ne sont pas clairs [4, 5]

Le SIT fait partie des malformations de la ligne médiane pouvant se voir dans l'AF (à type de fente palatine, de palais ogival ou d'agénésie du septum pellucidum) [6, 7].

Compte tenu du grand nombre d'organes concernés par la dysmorphie de l'AF, il est possible que les gènes *FANC* soient impliqués dans le processus de développement durant l'embryogenèse normale y compris celui du système nerveux central [8].

des cas de déficits en GH associés à l'anémie de fanconi sont rapportés dans la littérature. Une étude prospective de 54 patients AF d'âges différents (1 mois à 32 ans) ayant un retard statural a retrouvé une anomalie de la sécrétion nocturne (nombre de pics de GH, amplitude moyenne des pics et aire sous la courbe de GH) chez tous les sujets testés (13 patients) et une réponse insuffisante de la GH lors du test à l'arginine (0,5 g/kg) dans 46% des cas.

Plus intéressante est la publication de Depuis-Girod et al. qui ont rapporté cinq cas de GHD confirmé en rapport avec un SIT [9]. Le retard statural était manifeste dès la naissance (-2 DS) et s'est progressivement aggravé atteignant (-4 DS) au moment du diagnostic de GHD porté en moyenne vers l'âge de quatre ans et demi. Un micropénis et une cryptorchidie bilatérale étaient présents respectivement dans trois cas et deux cas.

Le GHD était isolé dans deux cas, associé à une hypothyroïdie centrale dans trois cas et probablement à un hypogonadisme central dans deux cas. L'IRM hypothalamo-hypophysaire a conclu dans tous les cas à un SIT.

Aucune association d'anémie de fanconi et de tumeur de l'hippocampe n'a été décrite, s'agit-il d'une association fortuite ou rentre-t-elle dans le cadre de la prédisposition aux tumeurs solides retrouvée dans l'anémie de fanconi.



Figure 1 coupe coronale séquence T2 FLAIR, processus hippocampique droit

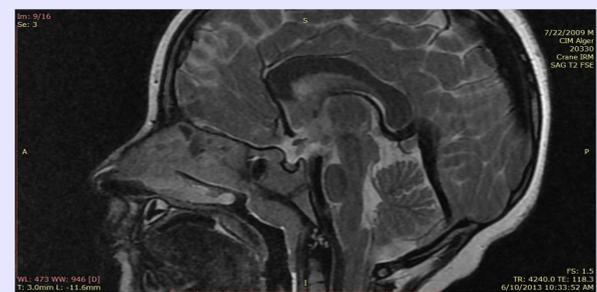


Figure 2: coupe sagittale séquence echo de spin T2, interruption de la tige pituitaire

Chez l'enfant atteint d'AF et présentant un GHD, la GH humaine recombinante permet un rattrapage statural ce traitement a fait l'objet de controverses concernant le risque potentiel d'induire des néoplasmes chez ces patients à haut risque carcinologique. Quelques cas de LAM survenues au cours ou au décours d'un traitement par GH ont été rapportés [10, 11, 12]

L'évolution spontanée de l'AF est toujours fatale.

L'allogreffe provenant idéalement de moelle d'un apparenté HLA compatible constitue le seul traitement curatif avec un taux de survie à deux ans proche de 75% [13].

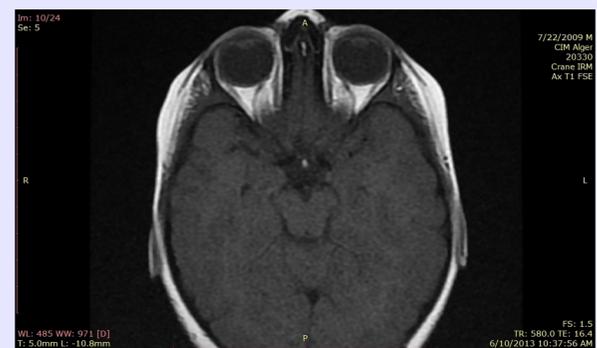


Figure 3: coupe axiale séquence T1 sans injection de produit de contraste, hypersignal de l'infundibulum pituitaire en rapport avec une post-hypophyse ectopique

CONCLUSION:

Le retard statural est un motif fréquent de consultation en endocrinologie et les étiologies sont très nombreuses.

Le faciès particulier, les anomalies rénales, les anomalies de l'hématopoïèse, et la biopsie médullaire orientent vers l'anémie de fanconi l'étude génétique n'a pu être faite chez notre patient.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1-M.Tischkowitz et al. Fanconi anaemia and leukemia- clinical and molecular aspects. BJ Haematol 2004;126:176-91.
- 2-Frikha M, et al. La maladie de Fanconi : étude de 43 cas dans le sud tunisien. Arch Pediatr 1998;5:1200-5.
- 3-Cohen LE, et al. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 2002;23:43-42.
- 4-Depuis-Girod S et al. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. J Pediatr 2001;138:129-33.
- 5-Vallette-Kasic S et al. Causes génétiques de déficit en hormone de croissance. Mte 2002;4:15-22.
- 6-Moustacchi E. L'anémie de Fanconi. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2003. (www.orpha.net)
- 7-Tischkowitz M, Inderjeet D. Fanconi anaemia and leukemia- clinical and molecular aspects. BJ Haematol 2004;126:176-91.
- 8-D'Andrea A, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: implications for diagnosis and therapy. Blood 1997;90:1725-36.
- 9-Depuis-Girod S, Gluckman E, Souberbelle JC, et al. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia. J Pediatr 2001;138:129-33.
- 10-Stahnke N. Leukemia in growth-hormone-related patients: an update. Horm Res 1992;38(suppl 1):56-62.
- 11-Wada E, Murata M, Watanabe S. Acute lymphoblastic leukemia following treatment with human growth hormone in a boy with possible preanemic Fanconi's anemia. Jpn J Clin Oncol 1989;1:36-9 [abstract].
- 12-Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, et al. Leukemia and other malignancies among GH users. J Pediatr Endocrinol 1993;1:99-108.

13-Guardiola P, et al. Allogenic stem cell transplantation for Fanconi anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21(Suppl 2):24-7.