

SYNDROME DE NETHERTON: EVALUATION DES AXES ANTÉHYPOPHYSAIRES - Etude REHYNE

A. Laroussinie^{*a} (Dr), E. Hainaut^b (Dr), S. Barbarot^c (Dr), D. Druid^d (Dr), P. Pierre^e (Dr), E. Sonnet^f (Dr), M. Tauber^g (Pr), S. Hadjadj^h (Pr), X. Piguel^h (Dr)

a CH LA ROCHELLE - Service de médecine interne, endocrinologie, diabétologie, La Rochelle, FRANCE ; b CHU POITIERS - Service de dermatologie, Poitiers, FRANCE ; c CHU NANTES- Service de dermatologie, Nantes, FRANCE ; d CHU NANTES - Service de médecine interne, endocrinologie, diabétologie, Nantes, FRANCE ; e CHU TOURS - Service de médecine interne, endocrinologie, diabétologie, Tours, FRANCE ; f CHU BREST - Service de médecine interne, endocrinologie, diabétologie, Brest, FRANCE ; g CHU TOULOUSE - Service d'endocrinologie pédiatrique, génétique, gynécologie médicale, Toulouse, FRANCE ; h CHU POITIERS - Service de médecine interne, endocrinologie, diabétologie, Poitiers, France
* aude.laroussinie@ch-larochelle.fr

LE SYNDROME DE NETHERTON (1)

Le syndrome de Netherton (SN), maladie rare (incidence 1/200 000 naissances), présente une **triade (érythrodermie ichtyosiforme congénitale, trichorrhexie invaginata, atopie)** ainsi qu'un **retard staturo-pondéral**.

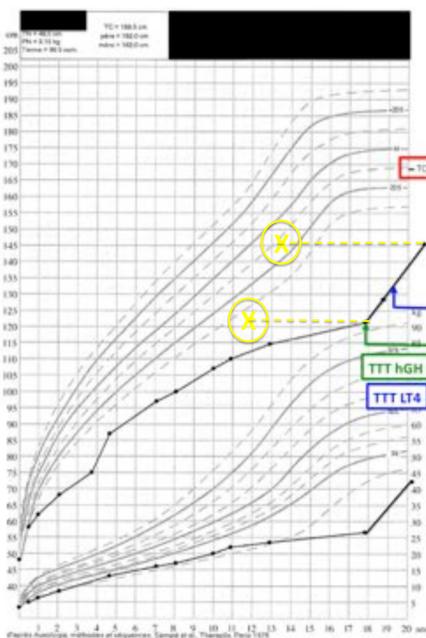
Les kallitréines sont des protéases exprimées dans de nombreux tissus dont la peau et l'hypophyse humaine. Elles possèdent une action de clivage sur l'hormone de croissance humaine. La protéine produite par SPINK5 permet une inactivation de ces kallitréines.

Autosomique récessive, la mutation, majoritairement stop de SPINK5 (5q31-q32), codant pour une protéine inhibitrice de protéase à sérine tronquée « the lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor » (LEKTI), entraîne une **augmentation d'hormone de croissance (hGH) inactive (1)**.

La mutation inactivatrice de SPINK5 est responsable d'une augmentation de l'activité des kallitréines par perte de fonction de LEKTI.

Ce retard statural n'est pas du à un déficit mais une inactivation hormonale.

OBSERVATION CLINIQUE



Motif de consultation (2012) : **retard staturo-pondéral**.

Antécédents: **syndrome de Netherton** (érythrodermie ichtyosiforme néonatale, terrain atopique avec asthme, allergies alimentaires), absence de retard de croissance intra-utérin.

Consultation à 17 ans et 10 mois: très sévère insuffisance staturo-pondérale dès la première année de vie.

- Taille de 121,3 cm (-5.6 DS), poids de 26,5 kg, IMC à 18 kg/m².
- Sur le **plan pubertaire**, il existe un **impubérisme** (A1 P1 G1) avec une verge de 7 cm et des testis difficilement palpables.
- **L'âge osseux: 11 ans ½** selon Greulich et Pyle.
- Biologie: axes corticotrope et lactotrope normaux, profil d'insuffisance thyroïdienne mineure, d'insuffisance gonadotrope complète avec atteinte de la fonction sertolienne. Concernant **l'axe somatotrope**, il existe une **réponse satisfaisante de l'hormone de croissance à l'hypoglycémie insulinaire (GH = 5,3mUI/l-35mUI/l) avec néanmoins une IGF1 extrêmement basse (-2DS)**.

L'IRM hypophysaire et des bulbes olfactifs est normal

En avril 2012, il a été débuté un traitement par rhGH (0,038mg/kg/j). Une supplémentation par L-thyroxine a par ailleurs été introduite en février 2013.

Consultation de février 2015: poids 42,5 kg, taille 145 cm soit un IMC à 20,2 kg/m². Spontanément la verge mesure 10 x 3 cm avec un début de pilosité pubienne et les testis sont de dimension prépubertaire (Tanner 2). Il présente des érections spontanées. **L'âge osseux** est estimé entre 13 ans ½ et 14 ans pour un âge civil de 21 ans. Sur le plan biologique on retrouve une fonction leydigienne et sertolienne fonctionnelle.

OBJECTIF : Faire une description phénotypique hypophysaire clinique et biologique du SN et proposer une prise en charge.

MATERIELS ET METHODES : Dans les centres hospitaliers universitaires de **Brest, Nantes, Poitiers, Tours et Toulouse**, les SN ayant bénéficié d'une exploration endocrinologique (entre **1990 et 2015**) ont été collectés avec des données démographiques, anamnésiques, cliniques, paracliniques, génétiques et un test dynamique de l'axe somatotrope.

RESULTATS :

Nous avons **7 cas (1 femme, 6 hommes)** de 2 à 72 ans.

| Patient | Lieu de suivi | Sexe H/F | Age à la Consultation (ans) | Immuno-marquage sur cellules de peau | Mutation SPINK5 |
|---------|---------------|----------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 1 | Nantes | H | 43 | Positif | NR |
| 2 | Nantes | F | 18 | Positif | NR |
| 3 | Nantes | H | 72 | NR | Muté |
| 4 | Poitiers | H | 21 | Positif | NR |
| 5 | Brest | H | 13 | NRe | NRe |
| 6 | Brest | H | 27 | NRe | NRe |
| 7 | Toulouse | H | 2 | Positif | En attente |

Abréviations : H = homme ; F= femme, NR= non réalisé ; NRe = non renseigné

La taille finale est à la moyenne et proche de la taille cible. Pour les patients en croissance, la taille corrigée à l'âge osseux est entre -1,2 et + 0,2 DS versus -4DS et -4.6DS en réalité.

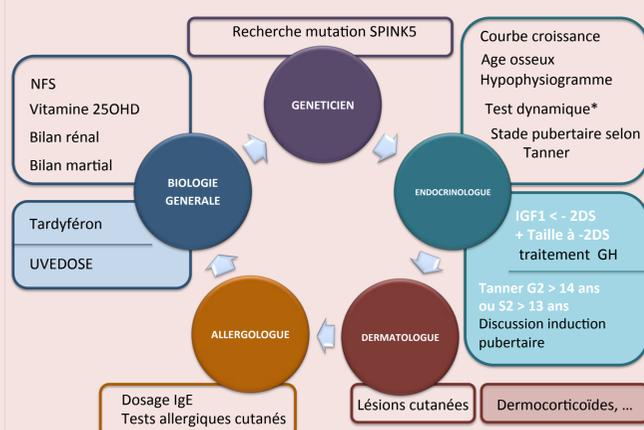
Il existerait un **lien génotype-phénotype**. Les patients les moins sévères sur le plan endocrinologique (taille finale normale et puberté spontanée) présentent moins d'éléments pathognomoniques cliniques.

Les hypophysiogrammes révèlent une **hypothyroïdie centrale, deux retards pubertaires à fonction sertolienne normale, trois insuffisances corticotropes sous dermocorticoides**.

Les tests de stimulation de la GH sont majoritairement normaux avec des IGF1 basses.

CONCLUSION:

- **Nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire**
- **Nécessité d'un traitement par GH malgré un test de l'axe somatotrope normal**
- **Nécessité d'un génotypage**



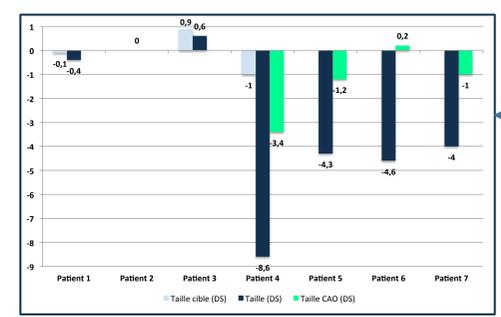
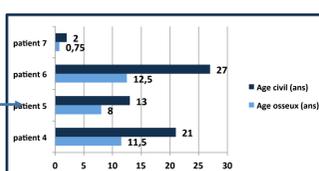
Etude des axes hypophysaires

Description de l'hypophysiogramme des patients 1-2-3-4-5-7. Nous ne disposons pas des informations pour le patient 6.

| Paramètres cliniques | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 | Patient 4 | Patient 5 | Patient 7 |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Proactine (ng/l) | 7,6 | NRe | 9,3 | 5,4 | NRe | NRe |
| TSH (mUI) | 2,37 | 1,04 | 2,8 | 1,4 | 1 | 2,9 |
| T4L (pmol/l) | 8,8 | 11,8 | 12 | 11,6 | 16,65 | 11 |
| ACTH base (pg/ml) | 12,2 | 24,4 | NRe | 21,7 | NRe | NRe |
| Cortisol base (nmol/l) | NRe | NRe | 167 | 292 | 5,5 | NRe |
| Cortisol après stimulation (nmol/l) | NRe | NRe | 220 | 692 | 13,75 | NRe |
| FSH (mUI) | 4,7 | 3,1 | 5,6 | 0,4 | 2,2 | NRe |
| LH (mUI) | 3,9 | 4 | 3 | 0,5 | 0,3 | NRe |
| Testostérone (ng/ml) | 6,27 | - | 4,03 | 0,3 | 0,07 | NRe |
| TeBG (nmol/l) | 36,3 | 74,49 | 42,11 | 150 | NRe | NRe |
| Oestradiol (pg/ml) | - | 83,6 | - | - | - | - |
| Inhibine B (pg/ml) | NRe | - | 99 | 54 | NRe | NRe |
| AMH (ng/ml) | NRe | 5,6 | NRe | NRe | NRe | NRe |
| Stade pubertaire de Tanner | G5P5 | P5S5 | G5P5 | G1P1 | NRe | G1P1 |
| Retard pubertaire | Non | Non | Non | Oui | Oui | NRe |

fonctions leydigienne et sertolienne en accord avec stade de tanner
fonctions gonadotrophique et ovarienne normales

| Taille cible (cm) (DS) | 174,5 (-0,1) | NRe | 180 (+0,9) | 168,5 (-1) | NRe | NRe |
|--|--------------|-----------|------------|------------|--------------|---------|
| Taille (cm) (DS courbe de Sempé) | 172 (-0,4) | 164 (+0) | 178 (+0,6) | 121 (-5,6) | 119 (-4,3) | 62 (-4) |
| Age Osseux (ans) | NRe | NRe | NRe | 11,5 | 8,0 | 0,75 |
| Taille corrigée à l'âge osseux en DS selon Sempé | NRe | NRe | NRe | -3,4 | -1,2 | -1 |
| GH base | 0,4 | 10,8 | 1,3 | 5,3 | 3,38 | 4,7 |
| GH après stimulation (mUI) | NRe | 18 | 40 | 35 | 23,3 | 7,9 |
| IGF1 (ng/ml) (DS) | 101 (ODS) | 343 (ODS) | 135 (-1DS) | 20 (<-2DS) | 20,6 (<-2DS) | NRe |



- une insuffisance somatotrope
- trois IGF1 basses sans insuffisance somatotrope

Taille CAO= taille corrigée à l'âge osseux