

# Anomalies germinales des gènes *SDHx* chez les patients porteurs d'un adénome hypophysaire isolé

**Auteurs :** Grégory Mougel<sup>1</sup>, Arnaud Lagarde<sup>1</sup>, Frédérique Albarel<sup>2</sup>, Wassim Essamet<sup>3</sup>, Perrine Luigi<sup>4</sup>, Céline Mouly<sup>5</sup>, Magaly Vialon<sup>5</sup>, Thomas Cuny<sup>6</sup>, Frédéric Castinetti<sup>6</sup>, Alexandru Saveanu<sup>1</sup>, Thierry Brue<sup>6</sup>, Anne Barlier<sup>1</sup>, Pauline Romanet<sup>1</sup>



**Affiliations :** <sup>1</sup>Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital La Conception, Marseille, France, <sup>2</sup>Département d'Endocrinologie, Hôpital La Conception, APHM, Marseille, France, <sup>3</sup>Département de Cytopathologie, Hôpital La Timone, APHM, Marseille, France, <sup>4</sup>Département d'Endocrinologie, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France, <sup>5</sup>Département d'Endocrinologie, Hôpital Larrey, CHU Toulouse, France, <sup>6</sup>Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Département d'Endocrinologie, Hôpital La Conception, Marseille, France

## Contexte :

Les adénomes hypophysaires (AH) peuvent survenir sporadiquement, ou être dus à une anomalie génétique (Figure 1). Le syndrome "3PAs" est un syndrome clinique qui associe AH et phéochromocytome/paragangliome (PPGL). Le syndrome "3PAs" peut être associé à des mutations dans les gènes prédisposant aux PPGLs tel que *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* (*SDHx*) ou *MAX*. Dans la littérature, on observe que chez les patients "3PAs", la lésion hypophysaire peut être antérieure au PPGL, suggérant une nouvelle porte d'entrée dans le diagnostic des maladies dues à des mutations de *SDHx/MAX*.

Notre objectif est de

- déterminer la prévalence des mutations *SDHx/MAX* chez les patients présentant un AH isolé,
- étudier les caractéristiques des patients porteurs d'un AH et d'une mutation de *SDHx/MAX*

## Matériel & Méthodes :

Les gènes impliqués dans les AHs (*AIP/MEN1/CDKN1B*) ou les PPGLs (*SDHA/SDHB/SDHC/SDHD/SDHAF2/MAX*) ont été séquencés par séquençage haut-débit chez des patients adressés au laboratoire de biologie moléculaire de la Conception à Marseille pour analyse génétique dans le cadre d'un AH isolé.

Puis nous avons réalisé une revue de la littérature des cas d'AHs dans un contexte de syndrome "3PAs" et d'AHs isolés présentant des mutations de *SDHx/MAX* et nous avons comparé leurs phénotypes avec ceux des cas publiés d'AHs chez des patients porteurs de mutation dans les gènes *AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A* ou *CDKN1B* et avec ceux présentant un AH sporadique (population contrôle issue de la littérature, Daly et al., 2006).

## Résultats et discussion :

Un total de 263 patients ont été inclus dans l'étude. Sept variants pathogènes (VP) ou probablement pathogènes (VPP) ont été mis en évidence dans *AIP*, 2 dans *MEN1*, 2 dans *SDHA* et 1 dans *SDHC*. La prévalence des mutations *SDHx* atteint donc 1.1% (3/263) dans notre étude.

Leur présentation clinique est décrite dans le Tableau 1.

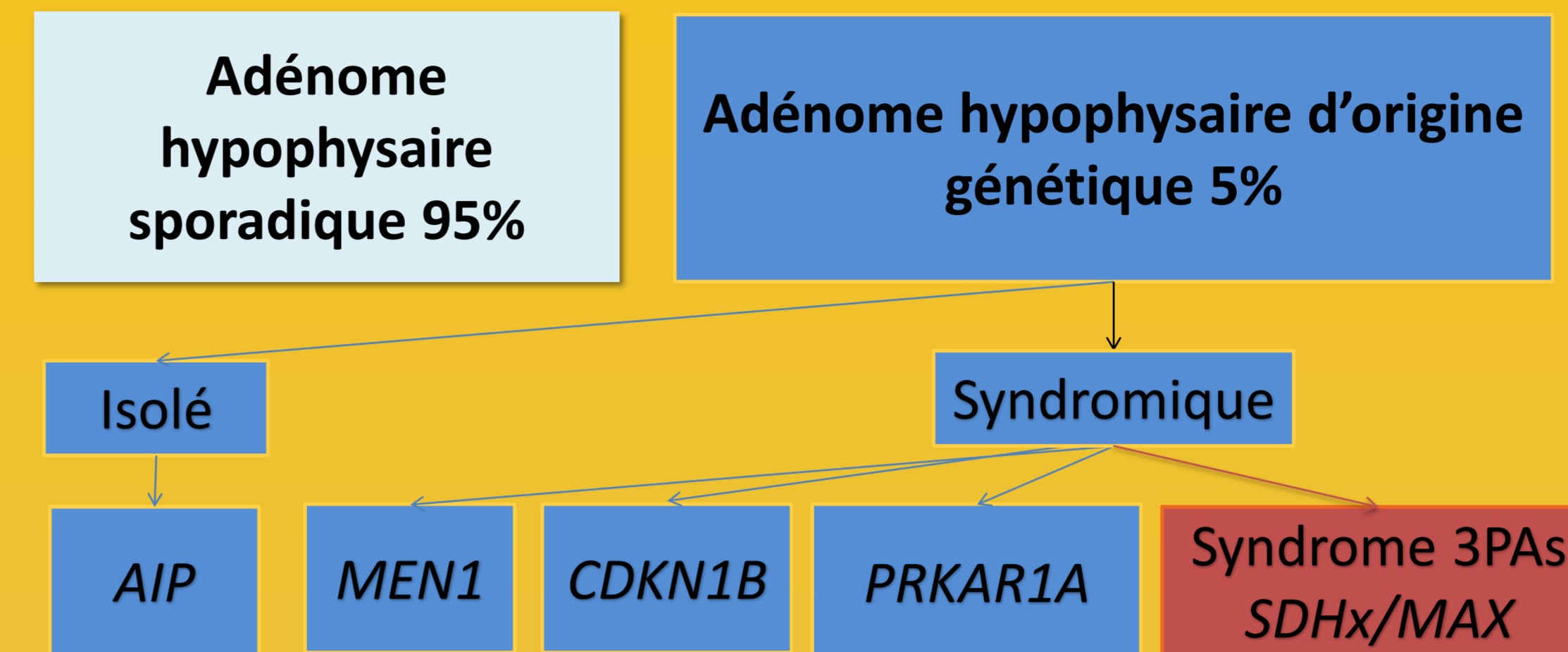
	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Sexe	H	H	H
Age au diagnostic de l'AH	17	42	37
Taille de l'AH	Macro	Macro	Micro
Sécrétion de l'AH	PRL	PRL	PRL
AH familial	Non	Non	Père et frère : macroPRL, neveu : microPRL
PPGL familial	Non	Non	Non
Chirurgie	Oui	Non	Oui
Traitement médical	Cabergoline	Cabergoline	Cabergoline Bromocriptine
Gène	<i>SDHC</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHA</i>
Variant	c.405+1G>T, p.(?)	c.757_758del, p.(Val253Cys*67)	c.1753C>T, p.(Arg585Trp)
IHC SDH	Positive	ND	Positive
LOH	Négative	ND	Négative

**Tableau 1 : caractéristiques cliniques et génétiques des 3 patients avec mutation de *SDHx***  
H : homme, PRL : prolactinome, pathogène, micro < 10mm, macro > 10mm. ND: non disponible IHC : Immunohistochimie, LOH : recherche de perte d'hétérozygotie

## Conclusion

### Bénéfice d'un dépistage génétique *SDHx* dans les AH isolés ?

- Dépend du risque de développer un PPGL dans ce contexte :  
dans la population des PPGL la pénétrance de la maladie est faible  
dans la population des AH isolés : à déterminer
- Dépend de la causalité entre AH et mutation *SDHx* ? incertaine

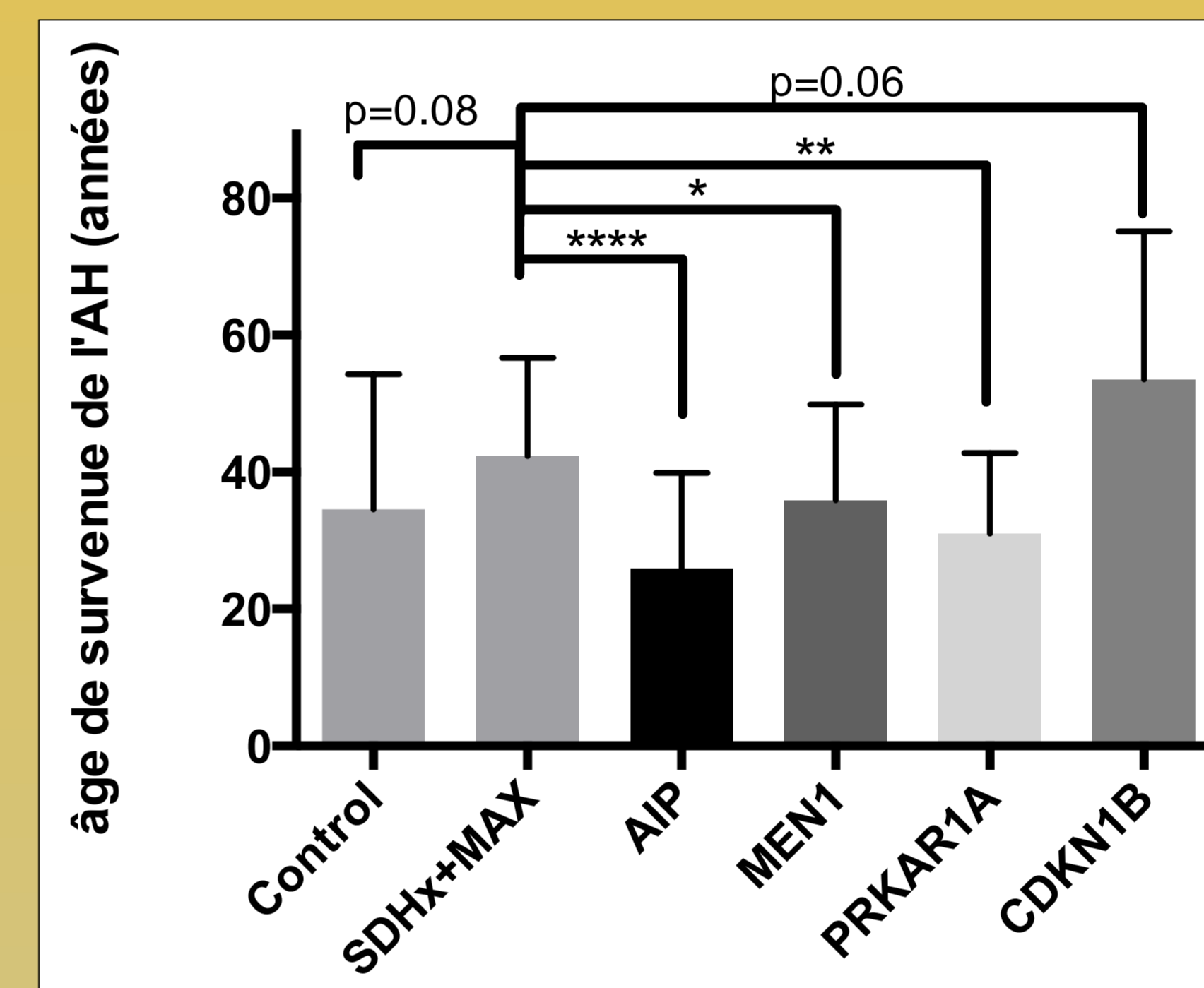


**Figure 1 : Etiologies génétiques des adénomes hypophysaires**

Dans la littérature et dans notre série :

- 31 patients sont porteurs d' adénome hypophysaire et de mutation de *SDHx/MAX*,
- parmi ces 31 patients, 23 présentent un PPGL associé
- 8 ont un AH isolé
- seul 3 d'entre eux (3/31, 9.7%) n'ont aucun antécédent personnel ou familial de PPGL (ce sont les patients de notre série).
- 6 patients ont un antécédent familial d'AH

L'AH survient à un âge plus tardif chez les patients avec mutation *SDHx/MAX* (moy: 42 ans, min 16, max 72) que chez ceux avec mutation d'*AIP*, *PRKAR1A* ou *MEN1* (Figure 2).

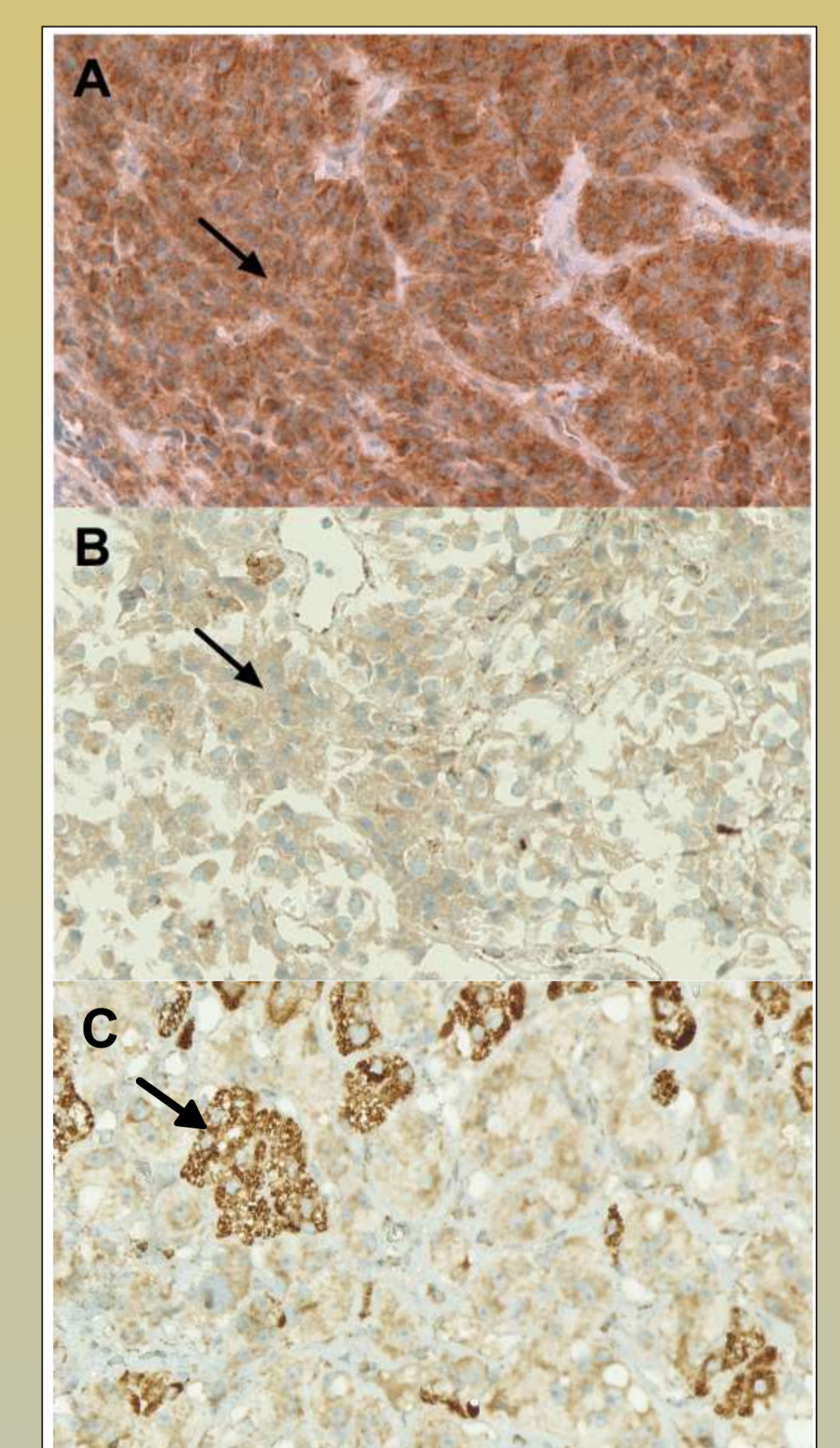


Il s'agit le plus souvent de **macroadénome** (23/31). La proportion de prolactinome (66%) et la même que dans la population contrôle issue de la publication de Daly et al (61%). L'adénome est un **macroprolactinome** dans la majorité des cas (15/31, 48%).

**Figure 2 : comparaison de l'âge de survenue de l'AH dans les différentes formes génétiques et sporadiques.** AH non génétiquement déterminée : population décrite par Daly et al. 206, *AIP* : 57 cas publiés, *MEN1* : patients issus de la base UMD-MEN1, *PRKAR1A* revue par Cuny et al 2019, *CDKN1B* revues par Alrezk et al. et Fredericksen et al (2017 et 2019)

## Les preuves de l'implication des gènes *SDHx/MAX* dans la tumorigenèse hypophysaire : discordantes

- **Au niveau histopathologique** : une perte d'expression de SDH en IHC n'a été retrouvée que pour 8/10 cas publiés. Les 2 patients de notre étude ayant été opérés avaient une IHC SDHB positive (marquage présent) et une absence de perte d'hétérozygotie dans la tumeurs (Figure 3). La présence de vacuoles intracytoplasmiques pourraient être un signe associé à la présence d'une mutation *SDHx/MAX*
- **Au niveau expérimental** : des souris *Sdhb*+/- développent une hyperplasie hypophysaire avec signes d'activation de la voie de la pseudohypoxie.
- **Au niveau génétique** : on retrouve des mutations de *SDHx/MAX* dans les bases de données populationnelles contrôles (gnomAD, ExAC). On ne peut donc exclure une association fortuite. Néanmoins, nous n'avons trouvé aucune mutation de ces gènes chez 239 patients présentant une hyperparathyroïdie primaire isolée.



**Figure 3 : IHC de SDHB.** A : AH du cas 1, B : AH du cas 3, C : Phéochromocytome du à une mutation de *SDHB*. A et B montrent un marquage cytoplasmique granuleux (flèche), C montre une absence de marquage dans les cellules tumorales avec des enclaves de tissu adénocortical normal marqué (flèche).

## Recommandations pour AH isolé

- 1- Pas d'analyse systématique des gènes *SDHx* dans la population des AH isolés
- 2 - Recherche soignée d'antécédent de PPGL chez les patients porteurs d'un AH apparemment isolé.
- 3- ATCD familial de PPGL ou présence de vacuoles intracytoplasmiques dans l'AH : analyse génétique *SDHx*
- 4- AH avec mutation *SDHx* : recherche d'un PPGL