

RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE, TUMEURS ENDOCRINES RARES, GTE-DHOS-INCA
HYPERPARATHYROIDIESRéférence : **ANPGM_117**Page : 1/8
Numéro de version : **1.0**Date de Création : **mars 2011**Date de validation en assemblée plénière: **20/03/2013**

Date de la remise à jour :

Motif :

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Dr MF ODOU, Pr N PORCHET avec V Barbu, A Barlier, S Bezieau, B Bressac, A Calender, A Carrié, E Clauser, AP GimenezRoqueplo, S Giraud, M Guillaud-Bataille, MO North, E Pasmant, P Pigny, S Pinson, D Prunier, F Savagner, V Rohmer, B Parfait</i>	CHU Lille	juin 2011
Vérificateur(s)	Conseil Scientifique du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines)		Septembre 2011
Approbateur(s)	Bureau ANPGM : Michel GOOSSENS Marc DELPECH Michel VIDAUD	Hôpital Henri Mondor-APHP Hôpital Cochin-APHP Hôpital Cochin-APHP	20/03/2013



SOMMAIRE

I. Rappels sur la pathologie

- A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) (OMIM 131100)**
- B. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2)(OMIM 171400)**
- C. Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jawtumor(OMIM 145001)**

II. Contexte clinique pour l'analyse génétique

- A. Proposant**
- B. Apparenté**
- C. Enquête familiale**

III. Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire

- A. Proposant**
- B. Apparenté**

IV. Liste des laboratoires de biologie moléculaire

I. Rappels sur la pathologie

Les tumeurs parathyroïdiennes qui sont responsables d'une hyperparathyroïdie primaire représentent la cause la plus fréquente d'hypercalcémie dans la population générale (incidence estimée : 1-3 pour 1000 individus). Ces tumeurs pour 85% des cas sont des adénomes, pour moins de 15% des hyperplasies, et pour moins de 1% des carcinomes.

Bien que la majorité de ces tumeurs parathyroïdiennes survient dans un contexte sporadique (en particulier chez la femme au-delà de 50-60 ans), 20% s'inscrivent dans un contexte familial, avec plusieurs situations cliniques et génétiques possibles. Il peut s'agir d'une tumeur parathyroïdienne intégrée à un tableau complexe de polyendocrinopathies, rattachable à une NEM1 (gène *MEN1*), ou à une NEM2A (gène *RET*) ou encore à un syndrome d'hyperparathyroïdie familiale-jawtumor syndrome (HPT-JT) (gène *HRPT2*). Il peut s'agir encore d'une tumeur parathyroïdienne isolée, considérée comme une forme clinique incomplète (évolution lente ou incomplète) de NEM1 ou de HPT-JT.

A. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1) (OMIM 131100) est un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer dont la présentation clinique objective principalement des lésions tumorales de 3 glandes endocrines: parathyroïdes (95% des cas), pancréas (30-80% des cas) et hypophyse antérieure (15-90% cas).

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui touche environ un individu sur 30 000, et est transmise sur le mode autosomique dominant, à pénétrance quasi complète.

La présentation clinique revêt deux formes : une forme familiale et une forme sporadique. La forme familiale typique montre chez au moins deux sujets apparentés au premier degré l'existence d'au moins une des lésions cardinales de la NEM 1. La forme sporadique est caractérisée par l'existence chez un sujet d'au moins deux des lésions cardinales de la NEM 1.

En dehors des 3 atteintes cardinales citées précédemment, il existe d'autres lésions moins fréquentes, endocrines ou non endocrines, pouvant compléter le tableau clinique : il s'agit de tumeurs cortico-surrénales, tumeurs carcinoïdes des bronches, du tube digestif, du thymus, tumeurs cutanées (lipomes, angiofibromes, collagénomes), et de méningiomes. Une vingtaine d'associations lésionnelles différentes ont pu être décrites, mais la lésion la plus fréquente et la plus constante est celle des parathyroïdes (plus de 95% des sujets sont atteints dans la quatrième ou cinquième décennie), classiquement de type hyperplasie multiglandulaire.

Le gène *MEN1* responsable de ce syndrome est localisé en 11q13 ; il s'agit d'un gène oncosuppresseur, qui code une protéine de 610 acides aminés, principalement nucléaire, la ménine.

Les fonctions de cette protéine sont encore très mal connues, mais elles concernent la régulation transcriptionnelle (différenciation, prolifération, cycle cellulaire, apoptose), la stabilité du génome (réplication, réparation), et s'exercent dans de très nombreux types cellulaires (expression ubiquitaire). Cette protéine exerce ses fonctions anti-oncogéniques via des interactions moléculaires avec de très nombreuses protéines nucléaires : JunD, NF-kB1, NF-kB2, RelA (p65), Smad3...

Le gène *MEN1* a une taille de 10kb et comporte 10 exons, dont 9 codants.

A ce jour plus de 400 mutations différentes ont été décrites, et sont réparties dans toute la partie codante, sans véritable hot spot.

B. La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2)(OMIM 171400) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dont les atteintes typiques sont le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), le phéochromocytome et l'hyperparathyroïdie. Trois entités sont distinguées

selon le phénotype clinique : la NEM2A qui correspond à la forme complète, la NEM2B où le CMT est très agressif et de survenue précoce et s'associe à des dysmorphies, et le CMT isolé familial ou FMTC.

Le gène responsable des formes familiales de CMT est le protooncogène **RET** localisé en 10q11 qui code un récepteur tyrosine kinase impliqué dans le développement et la survie des cellules dérivées de la crête neurale. Les NEM de type 2 résultent de mutations activatrices de **RET**, essentiellement ponctuelles, affectant 7 des 21 exons du gène et conduisant à des changements d'acides aminés soit dans le domaine riche en cystéine extracellulaire (exons 8, 10 et 11) ou dans le domaine tyrosine kinase intracytoplasmique (exons 13 à 16). Des corrélations génotype-phénotype ont été décrites dans la littérature montrant que dans les NEM 2A, les exons 11 puis 10 sont le plus souvent mutés, dans les NEM2B les exons 16 puis 15, tandis que dans les FMTC les mutations concernent par ordre de fréquence les exons 10, 11, 13, 14, 15 et 8.

C. Lesyndrome d'hyperparathyroïdie familiale-Jawtumor(OMIM 145001) est un syndrome de prédisposition héréditaire aux tumeurs, transmis sur le mode autosomique dominant, avec une forte pénétrance. Les manifestations cliniques sont : des tumeurs parathyroïdiennes, adénomes ou carcinomes (95%des cas), des tumeurs osseuses des maxillaires et mandibules (25-50%des cas), des tumeurs rénales bénignes ou malignes (15% des cas), des tumeurs utérines bénignes ou malignes (jusqu'à 75% des femmes atteintes de HPT-JT).

Le gène **HRPT2** (homologue de Cdc73 de levure) a été localisé en 2002 en 1q25-q31, cette région étant fréquemment délétée dans les tumeurs des patients atteints de HPT-JT syndrome et dans la majorité des carcinomes parathyroïdiens. Il s'agit d'un gène oncosuppresseur, selon le modèle de Knudson. Ce gène comporte 17 exons, la région codante s'étendant sur 1593 pb. Il code une protéine de 531 acides aminés, la parafibromine.

La **parafibromine** est une protéine de localisation essentiellement nucléaire (un domaine NLS en région N-terminale), d'expression ubiquitaire. Elle agit, comme modulateur transcriptionnel, au niveau des modifications des histones, du remodelage chromatinien, des phases d'initiation et d'élongation. Elle fait partie d'un complexe protéique (PAF1) se liant à l'ARN polymérase. Son rôle s'inscrit dans la modulation des voies de signalisation intracellulaire Wnt et Notch, avec pour effet de contribuer à la régulation de grandes fonctions cellulaires comme la prolifération, la différenciation, l'apoptose, la survie. Le KO conventionnel du gène *Hrpt2* (souris *hrpt2* ^{-/-}) est incompatible avec le développement embryonnaire, alors que les souris hétérozygotes *Hrpt2*^{+/-} sont viables et fertiles.

Les mutations du gène **HRPT2** dans le syndrome HPT-JT (une cinquantaine répertoriées) sont des mutations inactivatrices de type : petites délétions (de quelques nucléotides), mutations non sens ou faux sens, mutations de sites d'épissage, petites insertions. Commencent à être décrites des délétions complètes du gène, ou de quelques exons. Selon la littérature, 80% des mutations siègent dans les exons 1, 2, 7. A ce jour, il n'existe pas de mutations répertoriées dans les exons 8, 9, 10, 11.

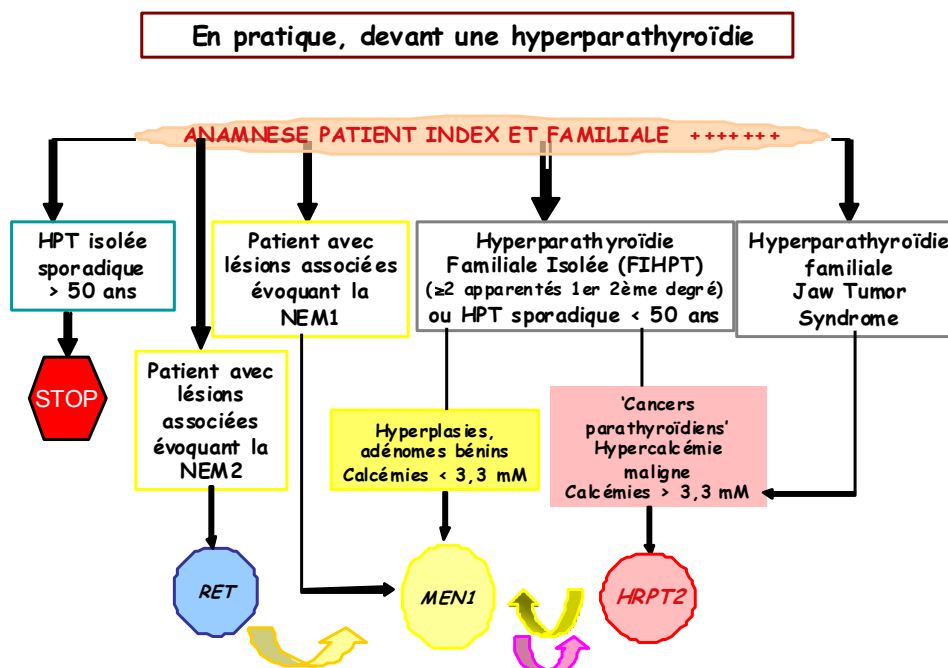
II. Contexte clinique pour l'analyse génétique

A. Proposant

1-1 Le patient peut-être le propositus d'une famille bien explorée aux plans clinique, biologique et génétique et pour lequel le diagnostic de NEM1, de NEM2 ou d'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHPT) ou de jaw tumor syndrome (HPT-JT) a été établi ou simplement évoqué en fonction du

spectre des atteintes. Il peut s'agir encore d'un patient présentant, hors contexte familial, plusieurs lésions du spectre des syndromes NEM1, NEM2 ou HPT-JT. Il peut s'agir encore d'un sujet adolescent ou adulte de moins de 50 ans présentant une hyperparathyroïdie isolée.

En fonction de l'anamnèse du patient et de sa famille, seront explorés prioritairement les gènes *MEN1*, *RET* ou *HRPT2*.



B. Apparenté

La recherche directe de mutations du gène en cause (*MEN1*, *RET*, *HRPT2*) chez les apparentés du proposant dont la mutation responsable de la pathologie a été préalablement caractérisée est réalisée par PCR-séquence ou technique de recherche de réarrangements intragéniques de la région porteuse de la mutation familiale en vue d'un diagnostic génotypique prédictif. Une analyse de contrôle sur un deuxième prélèvement indépendant est systématiquement demandée et réalisée.

Le diagnostic génotypique prédictif est conseillé à partir de 5 ans pour *MEN1*, de 3 à 5 ans pour *RET*, et, en fonction des connaissances actuelles sur la FIHPT et HPT-JT, à partir de 12 ans pour *HRPT2*.

C. Enquête familiale

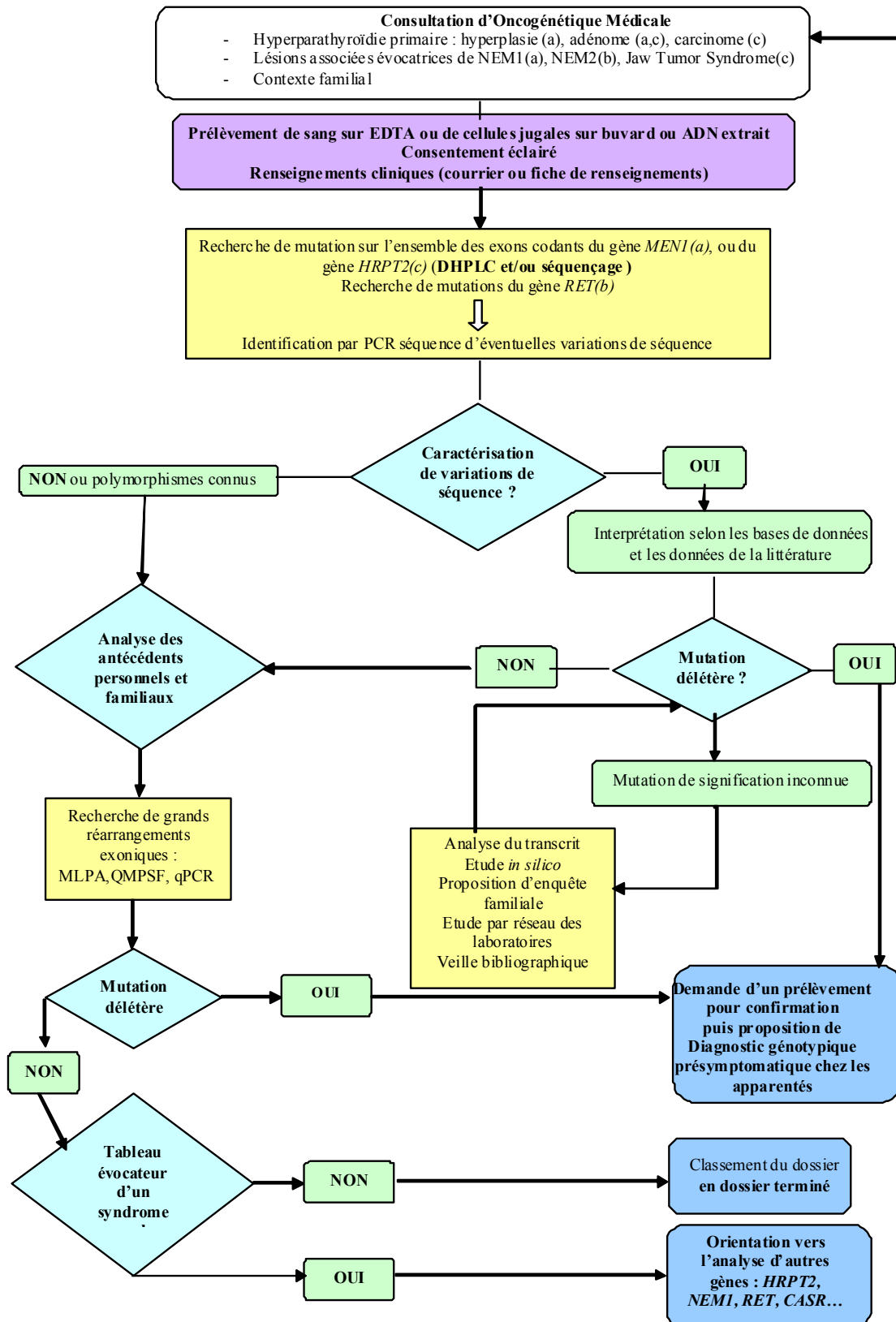


Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate (mutation faux-sens, mutation intronique). Dans ce 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 des laboratoires d'oncogénétique des tumeurs endocrines.

III. Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire

A. Proposant





Apparenté d'un propositus porteur d'une mutation délétère caractérisée sur 2 prélèvements indépendants de *MEN1*, *RET* ou *HRPT2*

Prélèvement de sang sur EDTA ou de cellules jugales sur buvard ou ADN extrait
RESEAU DES LABORATOIRES D'ONCOGENETIQUE ET TUMEURS ENDOCRINES RARES, GTE-DHOS-INCA

Renseignements cliniques (compensés par l'hyperparathyroïdisme)

Référence ANPGM 117

Numéro de version : 1.0

Recherche de la mutation familiale par séquençage direct de la zone concernée par la mutation ou par recherche de réarrangements intragéniques

B. Apparenté

