

Malformation et instabilité atlanto-axiale chez des chiens nains hypophysaires par mutation LHX3

Voorbij AMWY, Meij LWL, Grinwis GCM, et al, J Vet Intern Vet 2015;29 :207-213

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access



J Vet Intern Med 2015;29:207–213

Atlanto-Axial Malformation and Instability in Dogs with Pituitary Dwarfism due to an *LHX3* Mutation

A.M.W.Y. Voorbij, B.P. Meij, L.W.L. van Bruggen, G.C.M. Grinwis, Q.E.M. Stassen, and H.S. Kooistra

Background: Canine pituitary dwarfism or combined pituitary hormone deficiency (CPHD) in shepherd dogs is associated with an *LHX3* mutation and can lead to a wide range of clinical manifestations. Some dogs with CPHD have neurological signs that are localized to the cervical spine. In human CPHD, caused by an *LHX3* mutation, anatomical abnormalities in the atlanto-axial (C1-C2) joint have been described.

Objectives: To evaluate the presence of atlanto-axial malformations in dogs with pituitary dwarfism associated with an *LHX3* mutation and to investigate the degree of similarity between the atlanto-axial anomalies found in canine and human CPHD patients with an *LHX3* mutation.

Animals: Three client-owned Czechoslovakian wolfdogs and 1 client-owned German shepherd dog, previously diagnosed with pituitary dwarfism caused by an *LHX3* mutation, with neurological signs indicating a cervical spinal disorder.

Methods: Radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging of the cranial neck and skull, necropsy, and histology.

Results: Diagnostic imaging identified abnormal positioning of the dens axis and incomplete ossification of the suture lines between the ossification centers of the atlas with concurrent atlanto-axial instability and dynamic compression of the spinal cord by the dens axis. The malformations and aberrant motion at C1–C2 were confirmed at necropsy and histology.

Conclusions and Clinical Importance: The atlanto-axial abnormalities of the dwarf dogs resemble those encountered in human CPHD patients with an *LHX3* mutation. These findings suggest an association between the *LHX3* mutation in dogs with CPHD and atlanto-axial malformations. Consequently, pituitary dwarfs should be monitored closely for neurological signs.

Key words: Ataxia; Canine; Growth hormone; Hypometria; Opisthotonus.

Etude prospective de l'université d'Utrecht, cherchant à déterminer si des chiens nains hypophysaires à mutation LHX3 et présentant une neuropathie compatible avec une myélopathie cervicale présentent des anomalies C1-C2 tel que cela est rapporté chez l'homme.

Introduction : Le gène LHX3 est un régulateur du développement hypophysaire précoce, et sa mutation peut conduire à un hypo-développement pituitaire et une insuffisance hormonale combinée en GH, TSH, LH, FSH, chez l'homme comme chez le chien. La sécrétion d'ACTH n'est pas affectée. Cette mutation, héréditaire, autosomale récessive, a été rapportée chez le BA et des races apparentées (Saarloos, Loup tchèque). Retard de croissance, rétention du pelage juvénile (puppy hair coat), et alopecie bilatérale symétrique sont des signes cliniques constants, accompagnés d'autres manifestations variées. Chez l'homme affecté d'une telle mutation, des anomalies cervicales hautes sont fréquentes.

Matériel et méthode : Trois loups tchèques femelles (7, 8 et 10 mois) et un BA femelle (4 ans), naines hypophysaires avec mutation LHX3 confirmée ont été présentés à l'université pour suspicion de myélopathie cervicale. Le diagnostic du nanisme et de la mutation avaient été réalisés entre 3 et 4 mois par test de stimulation à la GHRH (Kooistra et al, Domest Anim Endocrinol 2000) et test génétique spécifique (Voorbij et al, J Vet Intern Med 2014). Toutes les chiennes étaient homozygotes. Elles étaient traitées par GH porcine (0,1 à 0,3 UI/Kg 3 fois par semaine)

et lévo-thyroxine. Imagerie : IRM (0,2 T) et CT 1 barrette du rachis cervical sur patient en décubitus sternal + radiographie (2 vues latérales, l'une en position neutre, l'autre en flexion). Histopathologie : sur atlas, axis et moelle.

Résultats : Toutes présentaient un nanisme harmonieux, une alopecie diffuse symétrique bilatérale épargnant la tête et les extrémités et quelques zones éparses sur le tronc, et des troubles nerveux compatibles avec une myélopathie cervicale (ataxie, parésie des antérieurs chez les loups tchèques, des postérieurs chez le Berger Allemand, hypermétrie, cervicalgie, réflexies de type MNC), des chutes sur le côté avec une conscience conservée... L'imagerie a révélé un défaut de sutures de l'arche dorsal de C1 complète ou partielle, une hyperintensité intramédullaire, un élargissement du canal central médullaire à la hauteur de C1-C2, un déplacement dorsal de la dens attachée correctement à C2 (non fracturée) comprimant modérément la moelle chez une chienne et des défauts d'ossification de la dens chez les trois autres, et les radiographies n'ont pas révélé d'instabilité C1-C2. Une louve tchèque a été euthanasiée rapidement, une deuxième s'est améliorée puis est morte brutalement à 18 mois en jouant, la troisième traitée par analgésiques et repos s'est améliorée graduellement et est restée stable après 3 ans, et la Berger Allemand, stabilisée, a été euthanasiée à l'âge de 6 ans sans rapport avec la myélopathie. La nécropsie et l'histologie, chez les trois chiennes décédées, a montré : un élargissement kystique de l'adénohypophyse, une instabilité C1-C2 avec compression médullaire en flexion, le défaut de fusion osseuse dorsale de l'atlas était comblé par du tissu fibreux et cartilagineux, des signes de dégénérescence wallerienne au niveau médullaire.

Discussion : Premier rapport d'anomalies atlanto-axiales chez chiens nains hypopysaires. L'ossification incomplète de l'atlas a déjà été décrite (12 chiens dont 5 avec IAA), sans lien avec le nanisme (Parry AT, et al. Vet Radiol Ultrasound 2010). Toutefois, la conjonction de ces trouvailles assez similaires dans deux races différentes atteintes de la même mutation LHX3 laisse penser que l'anomalie génétique et les lésions cervicales sont liées. Le gène LHX3 n'est pas impliqué dans le sclérotome (unité embryologique responsable de la formation du squelette axial) et sa mutation ne devrait pas affecter le tissu osseux, mais il est possible qu'il soit nécessaire à l'activation d'un autre gène non identifié régulant la régulation du développement de l'atlas.

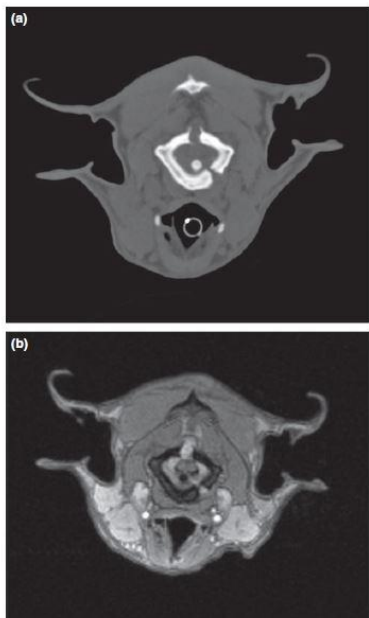


Fig 1. Transverse CT images of one of the Czecho-slovakian wolf-dog dwarfs at the level of C1 (a). Note the open sutural lines of C1. Transverse post-contrast flash 3D-WI of the same dog at the level of C1 (b). Note the enhancement of the tissue in the dorsal and left ventral suture. Note the dorsal displacement of the spinal cord, which is mildly compressed between the dens and the suture tissue.

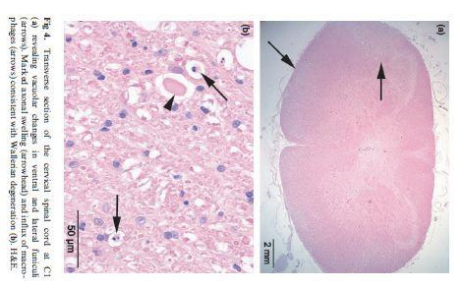


Fig 4. Transverse section of the cervical spinal cord of C1 dwarf (a) showing a defect in the dorsal arch of C1 (arrow). Medial suture widening (arrowhead) and lack of fusion (black arrows) consistent with Wallerian degeneration (b). IAA.

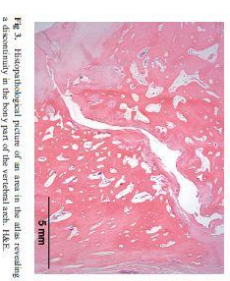


Fig 3. Histopathological picture of an area in the atlas showing a discontinuity in the bony part of the ventral arch. IAA.

References

1. Nishino T, Scherzer ML, Knudsen H, et al. Mutation in LHX3 results in a new syndrome caused by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2002;32:182-186.
2. Bergier AP, Hunter CN, Sengle JI, et al. Clinical case report: A novel LHX3 mutation presenting an combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;97:727-732.
3. Pfeiffer RW, Sengle JI, Hunter CN, et al. Four novel mutations of the LHX3 gene cause combined pituitary hormone deficiency with or without limited neck constriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;97:1007-1011.
4. Riggs A, Kallman CD, de Castro BC, et al. Novel mutations in LHX3 are associated with hypogonadism and gonadotropin releasing hormone deficiency. *Hum Mol Genet* 2008;17:2320-2326.
5. Kretschmer R, Zlotnik AM, Riggs A, et al. A novel mutation in the LHX3 homeobox 3 gene is responsible for combined pituitary hormone deficiency, hearing impairment, and skeletal malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;98:1314-1319.
6. Voznyi AMVY, van denBroek PJJ, van Loon LM, et al. A central DNA repeat in LHX3 (exon 3) is associated with abnormal pituitary function in German shepherd dogs. *PLoS ONE* 2012;7:e34224. doi:10.1371/journal.pone.0034224
7. Bostly W, Knudsen H, Schmidt H. A novel mutation of LHX3 is associated with combined pituitary hormone deficiency including ACTH deficiency, gonadotropin releasing hormone, and growth hormone secretory unit receptor of the hypothalamus. *Exp J Pediatr* 2013;196:1012-1021.
8. Beckwith-Gabris S, Hall S, Roth J, et al. A nonsense mutation resulting in a disabling stress axis substrate (T308R) in the LHX3 homeobox causes combined pituitary hormone deficiency. *Hum Reprod* 2012;27:744-751.
9. Schmidt H, Beckler C, Viallane MF, et al. Spontaneous, heterogeneous and protracted degeneration in German shepherd dogs with spontaneous combined pituitary hormone deficiency resulting from one novel LHX3 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;97:303-308.
10. Voznyi AMVY, Langston PA, Knudsen HS. Pituitary dwarfism in Bedlington and Cocker spaniel wolf dogs is associated with a mutation in LHX3. *J Clin Invest* 2014;124:1770-1774.
11. Harman P, Knudsen HS, Wu JH, et al. Pituitary function and morphology in one German shepherd dog with congenital dwarfism. *Vet Rec* 1992;144:644-646.
12. Knudsen HS, Viorbeanu O, Meil HA, Riggs A. Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dog with dwarfism. *Domest Anim Endocrinol* 2008;35:177-183.
13. Aronson J, Wilberg P. Pituitary dwarfism in German shepherd dogs: A clinical syndrome of congenital combined hypopituitarism. *Vet Rec* 1978;103:25-28.
14. Voznyi AMVY, Knudsen HS. Pituitary dwarfism in German shepherd dogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;98:1025-1027.
15. Taylor SM. Inherited disorders. In: Snodgrass RW. *Clinical Canine and Feline Internal Medicine*. 4th ed. St Louis, MO: Mosby Elsevier; 2008:1010-1025.
16. Nishino M, Olson DM, Smith AJ. Hearing impairment: a new mutation in a dog with incomplete reduction of the dorsal portion of the eye. *Vet Radiol Ultrasound* 2009;50:79-82.
17. Wernkebach CMR, Knudsen H, Sengle J, et al. Intra-gene modulation of the atlas in dogs with congenital spondyl dysplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2009;50:639-646.
18. Parry AT, Uppal-Kumar S, Kralj K, et al. Complete congenital spondyl dysplasia in morphology of the canine atlas in dogs with and without atlantoaxial subluxation. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:38-44.
19. Hong HJ, Plummer AB, Metzger R, et al. Specification of pituitary cell lineage by the LHX homeobox gene LHX3. *Nat Genet* 1996;17:104-107.
20. Kallman CD, Rivas R, Lovell-Badge R, et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Nature Rev Endocrinol* 2009;5:50-60.