



Cas Clinique

Anomalie du Développement Testiculaire 46, XX SRY-Négatif Associé à un Microprolactinome chez un Homme de 25 Ans

46, XX testicular disorders of sex development SRY-negative in a 25-year-old man, associated to a microprolactinoma

Martine Claude Etoa Etoja^{1,2}, Gaëlle Lemdjo²; Francine Mendane Mekobe^{1,3}; Adèle Bodjeu²
Suzanne Sap Ngo Um^{4,5}

- 1 Département de médecine interne et des spécialités, Université de Yaoundé 1 (Cameroun)
2. Service d'Endocrinologie et des maladies métaboliques, hôpital Central de Yaoundé (Cameroun)
3. Service de Médecine interne Centre Hospitalier d'Essos (Cameroun)
4. Département de pédiatrie, Université de Yaoundé 1 (Cameroun)
5. Centre mère et enfant de la Fondation Chantal Biya (Cameroun)

Auteur correspondant : Martine Claude Etoa Etoja ; claudetoa@yahoo.fr ; +237 677 48 17 56

Mots-clés : SRY-négatif ; hypospadias ; male 46, XX
Keywords : SRY-negative; hypospadias; 46, XX DSD

RÉSUMÉ

Le syndrome de La Chapelle est une anomalie du développement testiculaire associée à un caryotype 46, XX. La clinique est variable allant d'un phénotype masculin normal, à un phénotype ambigu. Il pose dans tous les cas, un problème d'infertilité. Nous décrivons un homme de 25 ans, présentant un hypospadias et une gynécomastie. Les examens révélèrent un hypogonadisme hypergonadotrope, une formule chromosomique 46XX. L'analyse par FISH était négative pour le *SRY*. Le traitement a consisté en la réparation chirurgicale des organes génitaux externes et une supplémentation androgénique. Ce cas montre qu'une induction testiculaire reste possible malgré l'absence du *SRY*.

ABSTRACT

La Chapelle syndrome is a testicular disorders of sex development associated with a 46, XX karyotype. The clinic is variable, ranging from a normal male phenotype to an ambiguous phenotype resulting to an infertility. We report the case of a 25-year-old patient presenting with hypospadias and gynecomastia. Tests revealed hypergonadotrophic hypogonadism, associated to a 46, XX karyotype. FISH analysis was negative for *SRY*. Treatment consisted of surgical repair of the external genitalia and androgenic supplementation. This case shows that testicular induction remains possible despite the absence of *SRY*.

Abréviations

AZF: Azoospermia Factor; AMH: Anti Mullerian Hormone; DSD: Disorders of Sex Development
FISH: Fluorescence In Situ Hybridation; OGE: Organes Génitaux Externes; SRY: Sex-determining region Y protein

INTRODUCTION

Le syndrome de la Chapelle ou syndrome du male XX, habituellement appelé anomalie du développement testiculaire 46,XX ou 46,XX *testis disorders of sex development* (DSD) en anglais, est un désordre du développement sexuel caractérisé un caryotype 46, XX contrastant avec un phénotype masculin [1]. Il est du soit à l'acquisition du gène *SRY* sur le chromosome X par translocation lors du crossing-over durant la méiose paternelle, ou à la mutation du *SRY* normalement présent sur le chromosome Y. Plusieurs gènes sont portés sur le chromosome Y mais c'est le gène *SRY* qui est fortement impliqué dans le déterminisme gonadique en induisant la différenciation de la gonade bipotente en ébauche testiculaire. Cependant, la différenciation sexuelle dépend d'une succession d'événements dont chaque étape peut être le siège de dysfonctionnement aboutissant à une un trouble du développement sexuel [2]. Le phénotype des

organes génitaux (OG) de ses patients est très variable. Il peut s'agir d'un homme avec des organes génitaux internes et externes normaux de type masculin mais qui présentera une infertilité par azoospermie. C'est le classique homme XX avec *SRY* positif. L'azoospermie est due dans ce cas à l'absence des zones génétiques de la spermatogénèse appelée AZF (*Azoospermia Factor*). Quelques cas de gynécomastie et d'hypospadias ont été rapporté chez ces hommes XX. Une autre présentation est celle avec des organes génitaux externes insuffisamment virilisés et détectés à la naissance avec hypertrophie du bourgeon génitale (hypertrophie clitoridienne) ou micropénis avec un hypospadias. Enfin la présentation clinique peut être celle avec un phénotype complètement ambigu où l'on peut identifier chez le même individu du testicule et des ovaires et parfois au sein de la même gonade [3]. Ces deux dernières formes en plus de l'infertilité, posent aussi un problème d'identité du genre. Grace aux données des analyses moléculaires, les

anomalies du développement testiculaire 46, XX ont pu être classées en 2 grands cadres nosologiques étiopathogéniques à savoir les DSD 46, XX *SRY-positif*, lorsque la cytogénétique a détecté le gène *SRY* sur un des chromosomes X, ou 46, XX *SRY-négatif* quand ce gène est absent. La forme 46, XX *SRY-positif* est la plus fréquente dans 90% des cas. Dans moins de 10% des cas, les patients sont *SRY-négatif* et ont une virilisation est incomplète [4]. Le diagnostic dans ce groupe peut être évoqué à la naissance devant un hypospadias ou des OGE atypiques. Dans des cas sévères ; le patient peut présenter des OGE et interne complètement ambigus. Toutefois, il n'existe pas toujours de corrélation entre le phénotype et la présence ou non du gène *SRY* [5]. Nous rapportons le cas d'un jeune homme de 25 ans adressé à notre consultation par les urologues pour la prise en charge d'une gynécomastie et dont le bilan étiologique a permis de poser le diagnostic de 46, XX *testis DSD SRY-négatif*.

OBSERVATION

Nous présentons le cas de Monsieur A.C, employé de banque célibataire. Il nous a été référé de la consultation d'urologie pour prise en charge d'une infertilité et d'une gynécomastie apparue depuis l'âge de 11 ans. Il a comme antécédents, un hypospadias périnéal constaté à la naissance et ayant nécessité 7 interventions chirurgicales entre 2 semaines de vie et 13 ans. Il n'y a pas de notion de cryptorchidie à la naissance d'après sa mère. La pilosité pubienne et axillaire est apparue vers l'âge de 11 ans mais il n'a jamais observé une augmentation de la taille des testicules ni de mue vocale. Sur le plan social, il a eu son baccalauréat à 17 ans et possède une licence en sciences économiques. Il n'est pas en couple et n'a jamais eu de rapports sexuels. Nous n'avons pas retrouvé de consanguinité ni de cas similaire dans sa famille. A l'examen clinique, le patient a une taille de 171cm ; poids 56Kg soit un BMI à 19.1Kg/m². La PA :110/80mmHg et pouls à 89 battements/min. Il présentait à l'inspection une gynécomastie bilatérale. Les OGE montraient un bourgeon génital mesurant 6cm, un hypospadias médian. La pilosité pubienne s'étendait jusqu'au niveau de la symphyse pubienne correspondant à un stade P3 de Tanner (figure 1). Des gonades étaient palpables dans les bourses mesurant 2ml de chaque côté. La mesure a été faite à l'orchidomètre.

L'hormonologie a révélé, FSH :13.84 mUI/ml (1-10), LH: 11.27 mUI/ml (1-9), testostérone : 4.01 ng/ml (3.5-8.5 ng/ml), œstradiol : 76.94 ng/l (10-30 ng/l), PRL : 44.03 ng/ml (1-9), AMH : 25.1 pmol/l (22-38).

L'échographie pelvienne montrait que la loge prostatique examinée par voie endorectale et sus-pubienne était vide, on observait une image tissulaire allongée légèrement antéversée à contour externe régulier à paroi épaisse délimitant une cavité virtuelle millimétrique tubulaire, mesurant 1.28*1.96*3.41 cm faisant évoquer un utérus rudimentaire et les loges ovariennes étaient vides. A l'échographie testiculaire, le testicule droit mesurait 1,86ml et le testicule gauche 4,77ml de structure hypoéchogène avec des épидидymes de petites tailles à gauche mesurant 4mm et 3,7mm à droite. Il n'avait pas d'hydrocèle. Le caryotype a été demandé et la formule

chromosomique est revenue 46, XX ; ceci a été complété avec l'analyse par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) de la région déterminante du sexe Y (*SRY*) qui était négative (figure 2). Par ailleurs une IRM hypophysaire a été demandé devant l'hyperprolactinémie et a montré un adénome mesurant 7x3mm. Le diagnostic retenu a été 46, XX *testis DSD SRY-négatif* associé à un microprolactinome. La prise en charge a été multidisciplinaire incluant le chirurgien pour une mammoplastie bilatérale et réparation des OGE. La supplémentation androgénique par énanthate de testostérone à la dose 250mg toutes les 3 semaines en IM a été débutée il a été également mis sous cabergoline 0,5mg en raison de 1 comprimé par semaine ; et une prise en charge psychologique a également été planifiée.

DISCUSSION

Le syndrome du mâle XX ou anomalie testiculaire du développement sexuel 46, XX a été décrit pour la première fois par Albert de la Chapelle en 1964 [1]. Grâce à l'avancée des techniques de cytogénétique, les mécanismes étiopathogéniques de cette affection commencent à être mieux compris. Ces mécanismes impliquent : la translocation du gène *SRY* sur le gonosome X ; la surexpression ou mutation d'autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle (*SOX9*, *DAX1*, *WT1*) et le mosaïsme, où le chromosome Y est mis en évidence uniquement dans la gonade [6; 7].

Phénotype des organes génitaux internes et externes du patient

Notre patient était classé 46, XX *testis DSD SRY-négatif*. Il a été élevé comme garçon depuis sa naissance, du fait de la présence des testicules et d'un pénis. Cependant, il présentait une virilisation insuffisante puisqu'il avait un hypospadias périnéal. Cette description est caractéristique des patients ayant une anomalie du développement testiculaire 46XX *SRY-négatif*. En effet plusieurs hypothèses ont été évoquées pour tenter d'expliquer le mécanisme d'induction du tissu testiculaire chez les hommes XX *SRY-négatif* : il pourrait s'agir d'une mosaïque où le chromosome Y est retrouvé dans le tissu gonadique ; ou alors il y'aurait une mutation de certains gènes portés par le X impliqués dans la répression de la voie masculine chez le sujet XX. Ceci fait penser qu'il existe également d'autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle dont les anomalies n'avaient pas été recherchées chez notre patient [8]. Ces mutations génétiques peuvent être mises en évidence par chromosome micro-array, montrant des délétions ou réarrangements [6]. Mais il s'agit là d'une technique très coûteuse et pas disponible dans notre contexte et cette découverte n'aurait pas influencé la prise en charge de notre patient.

Concernant les OGI, l'échographie pelvienne mettait en évidence un utérus rudimentaire. La persistance de structure müllerienne chez ce patient malgré un taux d'AMH d'ordre masculin, suggérerait l'inactivité de l'hormone ou de son récepteur dont le gène aurait pu être muté.

Hormonologie du patient

Notre patient avait un taux d'œstrogène élevé sans ovaires identifiés à l'échographie pelvienne. Cette production d'œstradiol peut être issue de l'aromatase périphérique de la testostérone ou de la production directe d'œstradiol par le testicule lui-même, induite par une LH chroniquement élevée. Aussi, la production d'œstradiol chez le patient peut aussi indiquer la présence du tissu ovarien non visualisé à l'échographie. L'histologie des gonades aurait été intéressante dans ce cas afin d'identifier la présence d'un contingent de cellules ovariennes comme dans les cas d'ovotestis. Concernant le taux de gonadotrophines elles étaient élevées chez le patient. En effet, dans les anomalies du développement testiculaire 46XX, il y'a un arrêt de la méiose et une dégénérescence des cellules germinales. Ceci résulte à une hypotrophie testiculaire d'une part et une faible production d'inhibine B résultant en une augmentation de la FSH. Cette élévation particulière de la FSH est caractéristique des anomalies du développement testiculaire 46XX [9] . Cependant chez notre patient, l'élévation des gonadotrophines était discrète et la prolactine était élevée. Nous pensons que l'hyperprolactinémie associée aurait réduit les pulses de sécrétion de GnRH et donc abaisser les gonadotrophines expliquant ces valeurs proches de la normale retrouvées chez le patient. Nous avons trouvé très peu de cas associant une DSD et un prolactinome [10] . Toutefois, nous pensons qu'il s'agit de deux pathologies complètement distinctes sans aucun lien chez le même individu.

CONCLUSION

Le développement du tissu testiculaire chez un sujet 46, XX *SRY*-négatif suggère qu'il existe d'autres gènes régulant la différenciation de la voie masculine. Ces gènes ne peuvent être mis en évidence que par des techniques cytogénétiques complexes et peuvent nous aider à mieux comprendre les mécanismes impliqués. Cependant, malgré les limites diagnostiques dans notre milieu, la prise en charge multidisciplinaire reste indispensable afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

CONTRIBUTION DES AUTEURS:

Rédaction du cas clinique : Etoa Etoga Martine Claude, Lemdjo Gaelle

Discussion : Etoa Etoga martine Claude, Suzanne Ngo Um Sap

Revue de la littérature : Tous

Traduction en anglais : Adele Bodjeu, Francine Mendane

CONFLIT D'INTÉRÊT : Aucun

SPONSORING : aucun

REMERCIEMENTS

Nous remercions le patient d'avoir donné un accord favorable et consentement éclairé pour la rédaction de ce cas clinique

RÉFÉRENCES

1. De la Chapelle A, Hortling H, Neimi M, wennstrom J. XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand.* 1964;175(412):25–8.
2. McElreavey K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90:3368–72.
3. Guellaen G, Casanova M, Bishop C, Geldwerth D, Andre G, Fellous M. HumanXXmales with Y single copyDNA fragments. *Nature.* 1984; 307:172–3.
4. McElreavey K, Rappaport R, Vilain E, Abbas N, Richaud F, Lortat-Jacob S. A minority of 46, XX true hermaphrodites are positive for the Y-DNA sequence including SRY. *Hum Genet.* 1992 ;90 :121–5.
5. Toublanc J-E, Boucekkine C. Les phénotypes en rapport avec les anomalies du gène sry. *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 2001;3(4):295–303.
6. Délot EC, Vilain E. Nonsyndromic 46, XX Testicular Disorders of Sex Development. In: *GeneReviews.* In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A., Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
7. Ferguson-Smith M, Cooke A, Affara N, Boyd E, Tolmie J. Genotype-phenotype correlations in XX males and their bearing on current theories of sex determination. *Hum Genet.* 1990; 84:198–202.
8. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb A, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet.* 1999; 87:349–53.
9. Chiang H, Wu Y, Wu C, Hwang J. Cytogenic and molecular analyses of 46, XX male syndrome with clinical comparison to other groups with testicular azoospermiaof genetic origin. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112:72–8.
10. Mehmet MY, Cigdem O, Mujde A, Ferda EP, Alev A, Ayhan K, et al. 46 XX male syndrome with hypogonadotropic hypogonadism: A case report. *North Clin Istanbul.* 2019;6(3).



(a)

(b)

Figure 1 : (a) répartition des poils pubiens ; (b) Hypospadias

Prélèvement : 16.04.2019 Sang hépariné 07h 30
 Indication : Malformations génitales ou ambiguïté sexuelle
 Date de réception du prélèvement : 18.04.19

• **CARYOTYPE CONSTITUTIONNEL POST NATAL (cytogénétique conventionnelle)**
 Nombre de cellules examinées 50
 Nombre de caryotypes établis 4
 46, XX, ishX (SRYx0, XISTx2)
 Nomenclature selon ISCN 2016

Type de bandes **RHG (550 bandes)**
 Résultat compatible avec une formule gonosomique XX. Absence d'anomalie décelée sur les autosomes au seuil de résolution des techniques utilisées au laboratoire.
 L'étude par hybridation in situ en fluorescence ne montre aucun signal avec la sonde SRY spécifique de la détermination du sexe masculin et montre deux signaux au locus XIST impliqué dans l'inactivation de l'X.
 Ce résultat doit être restitué en consultation de génétique et faire l'objet de consultations spécialisées.

• **FISH (cytogénétique moléculaire) après culture cellulaire**
 Sonde et nombre de cellules étudiées
 Loci LSI SRY en Yp11.3 et DXZ1 en Xp11.1-q11.1 (Vysis) (10 mitoses)
 MD XICR XIST(Xq13)/SE X [KREATECH] (10 mitoses)
CONCLUSION voir plus haut

Figure 2 : résultat du caryotype et de la FISH (Dr Mylène Valduga)