

CAS CLINIQUES d'HYPOGONADISME

*H VALDES SOCIN MD, PhD
Maitre de Conférences Université de Liège
Chef de Clinique. Service d'Endocrinologie. CHU de Liège*



Jimmy Scott (1925-2014)
Jazzman souffrant du syndrome de Kallmann

CAS 1

Cas clinique:

- Un garçon de 14 ans consulte pour retard pubertaire.
- Il présente une anosmie. Il n'a pas de dysmorphie cranio-faciale, ni palais ogival, ni des syncinésies.
- Une échographie rénale et une IRM hypophysaire sont normales.

CAS 1: Suite

- La biologie démontre :
- testostérone 0.21 $\mu\text{g/L}$, LH 1.4 U/L, FSH 1.2 U/L.
- Les gonadotrophines sont stimulables par LHRH.
- Traité par Sustanon[®] 250 mg/mois, il atteint une taille adulte et des caractères sexuels secondaires normaux. Sa mère est anosmique et a eu une ménarche tardive. Les deux premières de ses six grossesses ont nécessité une stimulation ovarienne.

CAS 1: Génétique

- Par séquenceur d'ADN à haut débit, nous recherchons une mutation de : KAL1, FGFR1, PROKR2, PROK2, CHD7, FGF8, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3, GNRHR, GNRH1, NELF, WDR11, HS6ST1, SEMA3A, en identifiant deux nouvelles mutations hétérozygotes CHD7.
- La première: **c.5261_5263del, p.Gly1754del**, entraîne la perte du résidu Gly1754. La deuxième est : **c.7357A>G, p.Ser2453Gly**.
- La signification fonctionnelle de ces mutations n'est pas connue. Elles se trouvent dans une région très conservée, classée comme pathogène selon l'outil de prédiction *in silico Mutation Taster*.

Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism *



Nasal Placode

(Kallmann Syndrome)

KAL-1 / Anosmin-1
 KAL-2 / FGFR1
 KAL-3 / Prok2
 KAL-4 / Prok2R
KAL-5 / CHD7
 KAL-6 / FGF8
 KAL-7 / FEZF1
 FGF8
 FGF17
 NELF
 WDR11
 FLRT3
 SPRY4
 SEMA3A
 IL17RD

Hypothalamus

(Normosmic IHH)

KISS1 - GPR54

TAC3 - TAC3R
 LEP - LEPR
 HESX1 SPRY4
 IL17R
 HS6ST1
 DUSP6

GnRH1

GnRHR

Anterior Pituitary

LH β
FSH β *

Gonads

Testosterone/Estradiol
 Gametogenesis

* Valdes-Socin & al. *Frontiers in Endocrinology | Neuroendocrine Science* July 2014 | Volume 5 | Article 109 | 2

* Valdes-Socin & al. *New England Journal of Medicine* 2004

Valdes-Socin & al. *J Clin Endoc Metabol* 2009

Conclusions

- Le phénotype de ce patient est une forme probablement familiale et atypique de CHARGE.
- Nous avons identifié deux nouvelles mutations de CHD7 chez un patient avec un syndrome de Kallmann.

CAS 2

Cas Clinique : Une patiente de 53 ans, sans enfants, se présente pour suivie d'une thyroïdite de Hashimoto. A 32 ans, elle présente une ménopause précoce. Dans ses antécédents, il n'y a pas de consanguinité.

On note, une symphalangie de la main droite opérée à l'adolescence, une thrombophilie (facteur V de Leiden) relevée suite à une phlébite, une ostéopénie, l'exérèse d'un polype de colon et d'un mélanome Clark III, sans métastases.

L'examen physique ne retrouve pas de blépharophimosis, mais bien une cicatrice datant de l'intervention, entre les 1er et 2ème doigts de la main droite. Il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne auto-immune.

CAS 2: Suite

Le caryotype (XX), et l'analyse du gène FMR1 ne sont pas contributifs. L'association d'IOP et de symphalangie proximal a été liée à l'happlo-insuffisance du gène NOG, antagoniste des protéines morphogénétiques (BMPs).

L'étude de NOG n'a pas montré de mutation.

Valdes-Socin & al. Annales d'Endocrinologie 2017 (Abstract)

Conclusions



La Symphalangie proximale (SYM1) est une maladie autosomique dominante qui se caractérise par une ankylose des articulations interphalangiennes proximales, ainsi que de la fusion des os du carpe et du tarse.

L'illustration ci-joint correspond à un cas décrit par Kosaki et al. *Fertility and Sterility* 2004.

Références

Kosaki K et al. Premature ovarian failure in a female with proximal symphalangism and Noggin mutation. *Fertil Steril*. 2004 Apr;81(4):1137-

Rossetti R et al. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):183-198. doi: 10.1111/cge.12921. Epub 2016 Dec

CAS 3

Cas Clinique :

Un jeune homme d'origine turque (1.88m, 77kg, 1.89m d'envergure), issu d'une consanguinité entre cousins éloignés consulte à l'âge de 17 ans pour un retard pubertaire.

Il a des testicules de 10 ml à gauche et 6 ml à droite, une verge de 5cm.

CAS 3: suite

La testostérone totale est de 0,6 ng/ml (2-9 ng/ml). La LHRH stimule la LH de 1,3 à 9 mUI/L et la FSH de 0,9 à 2 mUI/L sans lésion hypophysaire à l'IRM.

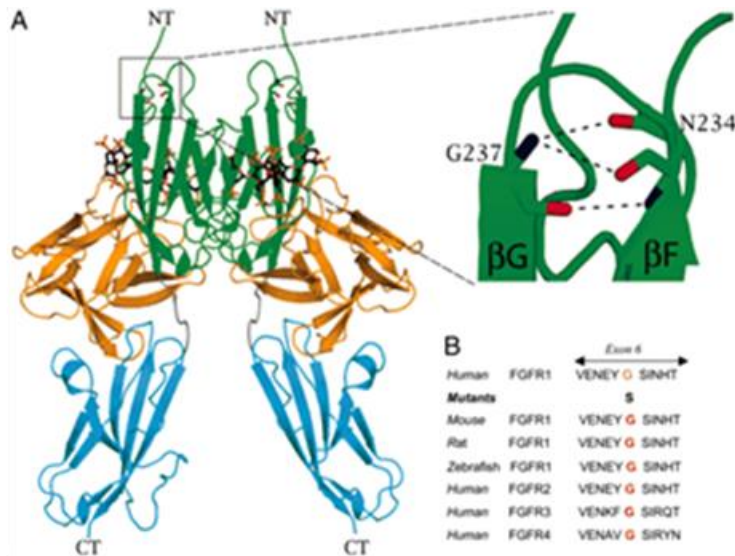
Il a une anosmie sévère (sniff test 2/12) et une ostéoporose lombaire et fémorale. KAL-1 n'est pas muté. Il est traité par Sustanon 250 IM/mois et réévalué sans traitement huit ans plus tard.

L'examen testiculaire montre cette fois-ci deux testicules de 16 ml chacun et une verge de 12 cm. La testostérone est à 4,23 µg/L, la LH 4,4 UI/L et la FSH 2,5 mUI/L.

Génétique

Une analyse étendue du gène FGFR1 a identifié la mutation c.937C>T, p.His314Tyr à l'état hétérozygote, dans l'exon 8a, de l'isoforme IIIb, de FGFR1. La signification fonctionnelle de cette mutation n'est pas connue. Située dans une région très conservée, elle est classée comme pathogène selon l'outil de prédiction in silico Mutation Taster.

Valdes Socin & al . Annales d'Endocrinologie 2016 (abstract)



H. Valdes-Socin, FG. Debray, J. Harvengt, C. Libiouille, V. Dideberg, V. Bours, A. Beckers CHD7 impliqué dans l'hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie : description de trois patients et 3 nouvelles mutations. Annales d'Endocrinologie 2018

Structure cristalline du complexe FGFR1 avec son ligand FGF-heparin oligosaccharide
D'après Pitteloud & al 2006.

Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism *



Nasal Placode

(Kallmann Syndrome)

KAL-1 / Anosmin-1
KAL-2 / FGFR1
 KAL-3 / Prok2
 KAL-4 / Prok2R
 KAL-5 / CHD7
 KAL-6 / FGF8
 KAL-7 / FEZF1

FGF8
 FGF17
 NELF
 WDR11
 FLRT3
 SPRY4
 SEMA3A
 IL17RD

Hypothalamus

(Normosmic IHH)

KISS1 - GPR54

TAC3 - TAC3R
 LEP - LEPR
 HESX1 SPRY4
 IL17R
 HS6ST1
 DUSP6

GnRH1

GnRHR

Anterior Pituitary

LH β
FSH β *

Gonads

Testosterone/Estradiol
 Gametogenesis

* Valdes-Socin & al. *Frontiers in Endocrinology | Neuroendocrine Science* July 2014 | Volume 5 | Article 109 | 2

* Valdes-Socin & al. *New England Journal of Medicine* 2004

Valdes-Socin & al. *J Clin Endoc Metabol* 2009

Conclusions

Nous décrivons une nouvelle mutation FGFR1 associée à un phénotype d'hypogonadisme hypogonadotrope réversible.

Nous montrons également l'utilité d'une approche de recherche étendue aux formes alternativement épissées du gène FGFR1 dans cette pathologie complexe

CAS 3 index

- Le frère (JW) a un phénotype eunuchoïde (Taille 1.93m, poids: 90 kg, envergure 2.03m) avec hypertélorisme et sans anosmie.
- A l'âge de 20 ans, les testicules ont un volume entre 5 et 6 ml. Le bilan gonadique démontre: Testostérone: 0.38 $\mu\text{g/L}$ (2,5-9), inhibine B: 182 ng/L (105-439).

Test LHRH	LH	FSH
0 min	1.6	0.9
30	8.9	1.3
60	9.5	1.5
90	8.9	1.7

LA SŒUR WL 6/8/1996

- Stade M3, 67 kg pour 1m65
- Histoire familiale:
 - Père : puberté retardée , traitement par androgènes mais reproduction spontanée
 - Frère : puberté retardée , traitée par androgènes
 - Tante paternelle aménorrhée primaire
 - Mère avec syndrome de Marfan
- Test au progestatif négatif
- Olfaction normale

WL

- Bio 4/2012: FSH 1.2 mUI/L, LH 0,4 mUI/L, E2 indétectable
- IRM pelvienne: ut corps 13/7 mm, hypoplasique, col sp, annexes semblent normales

Test LHRH	FSH	LH
0 min	1.4	0.9
15	2.6	4.5
30	3.5	7.3
90	4.4	6.4

Le Père HW 11/1/1965

- Hypogonadisme à l'âge de 18 ans . Traitement par androgènes puis conception normale de ses enfants
- Un frère décédé fertile
- Une sœur Michelle 08/9/1960 hypogonadisme et stérilité primaire

GENETIQUE

- Chez 3 cas (JW,LW, HW) nous avons pu identifier une mutation hétérozygote **FGFR1 c.1664-2A>T**, encore non répertoriée.
- Elle implique le site accepteur d'épissage de l'intron 12 de FGFR1, avec une probabilité importante d'un saut de l'exon 13.
- Père et fille sont également porteurs d'une deuxième mutation **GNRHR** hétérozygote **p.Gln106Arg**

FGFR1 gain d'activité...

FGFR1 perte d'activité

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance (in progress)
	Hartsfield syndrome holoprosencephaly, ectrodactyly, and cleft/lip palate	615465	AD
	Hypogonadotropic hypogonadism 2 with or without anosmia	147950	AD
8p11.23	Jackson-Weiss syndrome (skeletal dysplasias, craniosynostosis)	123150	AD
	Osteoglophonic dysplasia	166250	AD
	Pfeiffer syndrome	101600	AD
	Trigonocephaly 1	190440	AD
	Role cancer (glioblastomes)		



Service de Génétique

Dr Cecile LIBIOULLE

Dr Vinciane DIDEBERG

Prof FG DEBRAY

Prof V BOURS



Service d'Urologie

Dr Luc COPPENS

Dr Robert ANDRIANNE

Prof David WALTREGNY

Service de Gynécologie

Prof Axelle PINTIAUX

Service de Pédiatrie

Prof Anne-Simone PARENT

Service d'Endocrinologie



Dr Vinciane CORMAN

Prof Vincent GEENEN