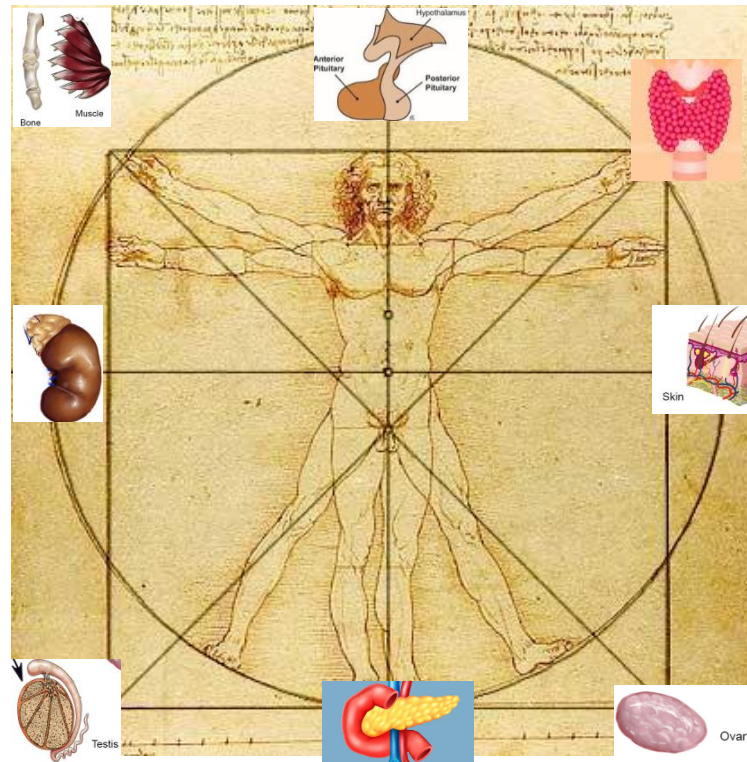


ENDOCRINOLOGIE et ART



*L'homme de Vitruve
Leonardo Da Vinci*

*Hernan Valdes-Socin.
Physiopathology. Université de Liège
Service d'Endocrinologie. CHU Liège*

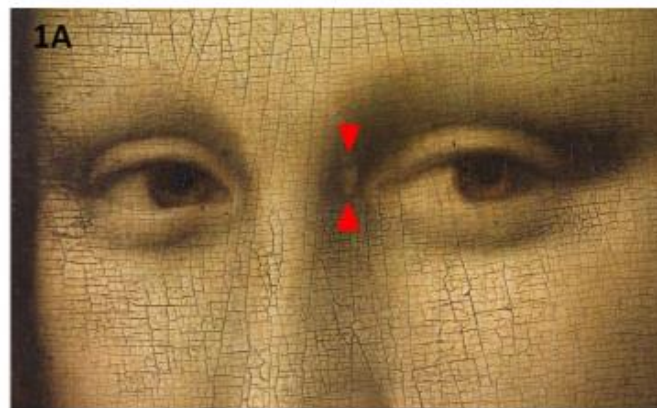
Cas clinique : Une dame de 500 ans



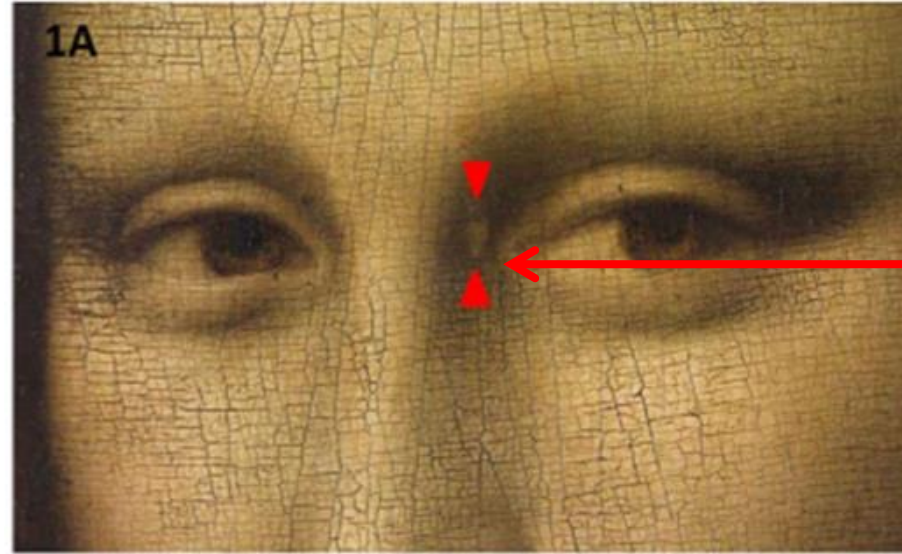
Mona Lisa

Leonardo Da Vinci
Musée du Louvre

Da Vinci code ?



Da Vinci code decrypté...



Xanthelasma?



xanthome ou
a lipome ?



Mona Lisa **Infrared Photo**
Jack Wasserman



Infrarouges du « xanthelasma »

La Joconde & la Gioconda

Pas de Xanthelasme!!



La Joconde
(Musée du Louvre)



« la Gioconda »
(Museo del Prado)



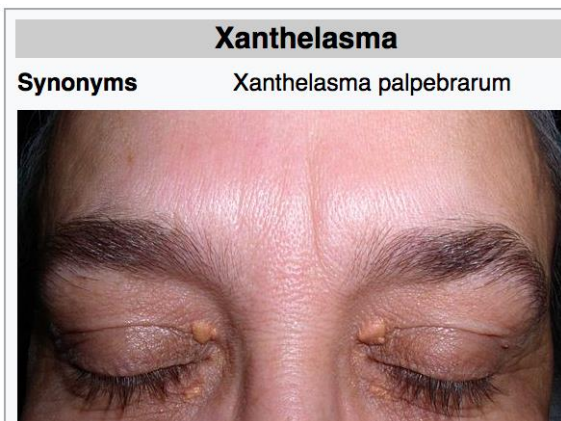
Dyslipidémie: Le code da Vinci craqué...



1939 Carl Müller identifie le premier patient à avoir présenté des xanthomes tuberosum associé à une angine de poitrine.

1971 Akira Endo, de chez Sankyo, étudie les métabolites microbiens qui inhibent la HMG-CoA réductase : LA MEVASTATINE est découverte chez un champignon (*Penicillium citrinum*). Première statine jamais commercialisée.

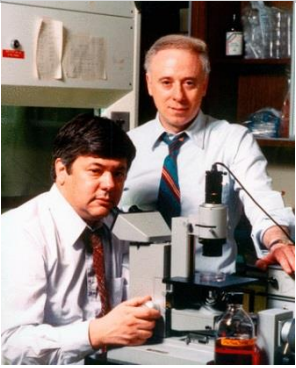
1987 Alors que Sankyo arrête ses études sur **Mévastatine** (tumeur intestinales chez le chien? , Merck les poursuit pour la **Lovastatine**



From L Ose. Current Cardiology Reviews, 2008,



Artériosclérose & Hypercholestérolémie Familiale



1985 Prix Nobel pour Brown et Goldstein pour la découverte de la nature du gène défectueux dans l'hypercholestérolémie familiale

Brown et Goldstein
circa 1975

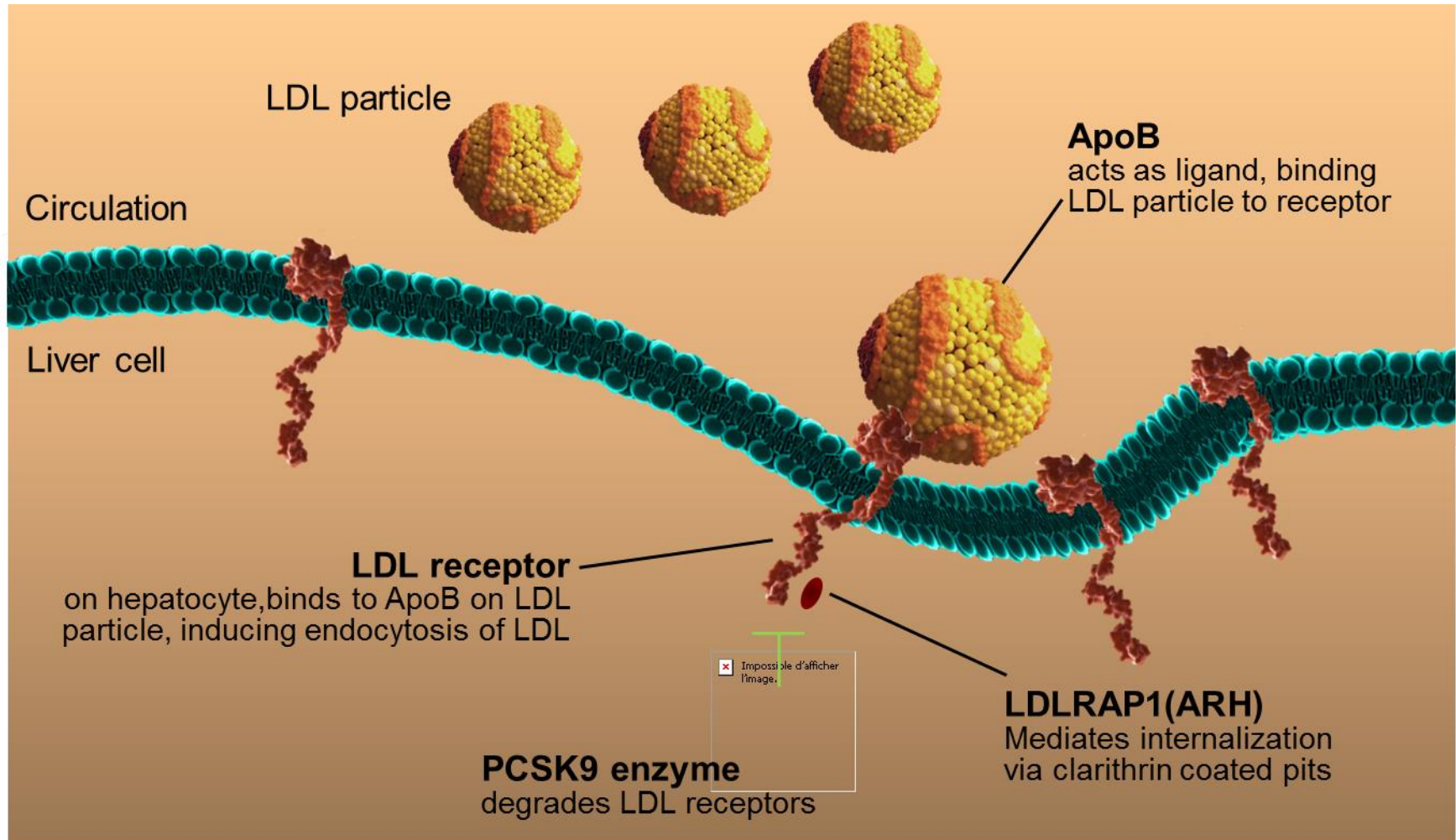
FH Homozygote



Plasma Cholesterol
Total ~850 mg/dl
LDL ~783 mg/dl
Angina Age 3

Brown and Goldstein *circa* 2016

Quatre gènes pour l'Hypercholestérolémie familiale



From: St George University of London (2006))

Dyslipidémie au 21^{ème} siècle

- 30 ans Patient de sexe masculin (envoyé pour évaluation thyroïdienne et métabolique)
- **Arbre généalogique:** Père MI (50 ans), frères atteints d'hypercholestérolémie
- **Examen physique:** 85kg, 1.80m, Pa 120/80, thyroïde élargie, peau normale

- **Échographie du cou:** petit goitre homogène



- **Biologie:** TSH 2.5 mUI/L, TPO neg,
Total chol: **353** mg/dl (<190), LDL chol: **273** mg/dl(<115), HDL **35** mg/dl (>40)

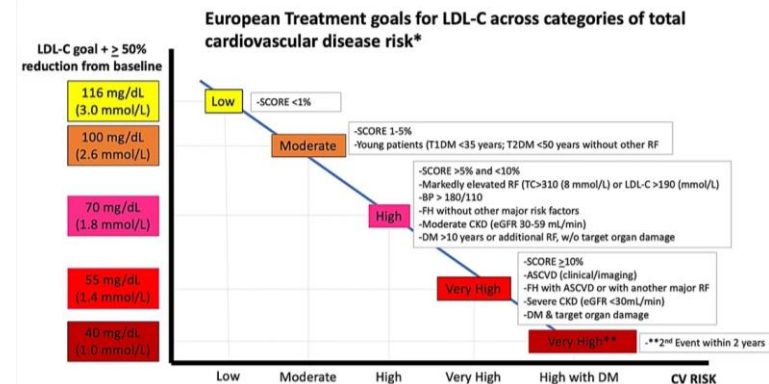
Dyslipidémie au 21^{ème} siècle

Groupe 1 : antécédents familiaux	
▪ Parent du 1 ^{er} degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1
▪ Parent au 1 ^{er} degré avec LDL-C > 95° percentile	1
▪ Parent au 1 ^{er} degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
▪ Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95° percentile	2
Groupe 2 : antécédents personnels	
▪ Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	2
▪ Artériopathie oblitérante des MI ou cérébrale prématurée	1
Groupe 3 : signes cliniques	
▪ Xanthomes tendineux	6
▪ Arc cornéen avant 45 ans	4
Groupe 4 : résultats biologiques (LDL-cholestérol)	
▪ > 3,30 g/l (> 8,5 mmol/l)	8
▪ 2,50 – 3,29 g/l (6,5 – 8,4 mmol/l)	5
▪ 1,90 – 2,49 g/l (5,0 – 6,4 mmol/l)	3
▪ 1,55 – 1,89 g/l (4,0 – 4,9 mmol/l)	1
Groupe 5 : analyses génétiques	
Mutation causale identifiée	8

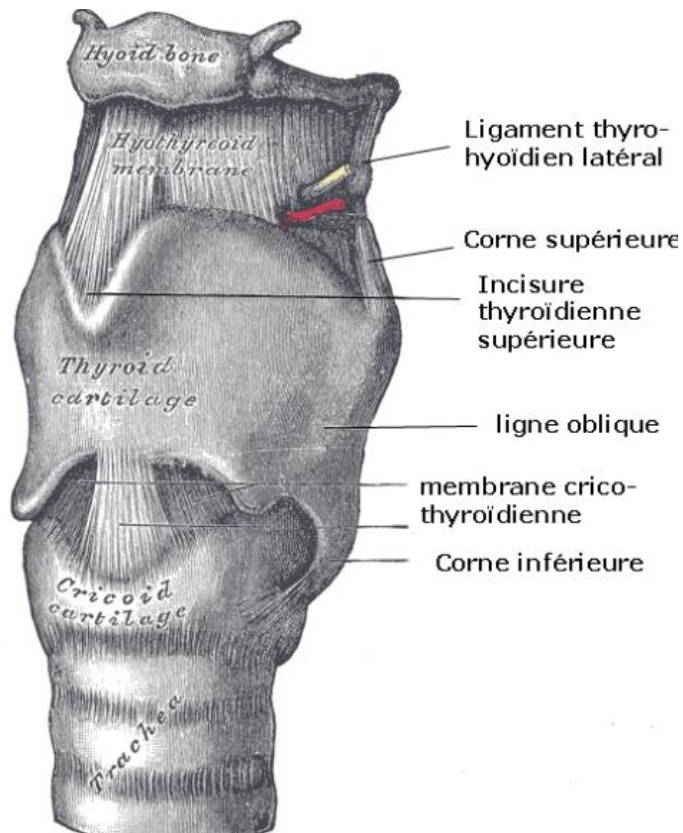
Total ≥ 8 → HF certaine ; total 6-7 → HF probable ; total 3-5 → HF possible

Dutch lipid network score for FH

- **Analyse Génétique: nouveau variant LDLR p.Ser768Cy (class3) hétérozygote**
- **Corono scanner: lésion calcifiée IVA**
- **Traitement: Rosuvastatine 20mg et Ezétimibe 10**
- **Control biologie: CT: 130, HDL chol: 39, LDL chol:74**



Musique: la voix et les hormones



- Stéroïdes Sexuels
- Hormone de Croissance (GH)
- Obésité-cytoquines
- Hormones thyroïdiennes
- Glucocorticoïdes
- Neuropeptides (CCK, etc)
- Endorphines, Cannabinoïdes inhalés...mehan-Atrash et al JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2019

Deuxième cas: Un chanteur de tango



Leonel Edmundo Rivero
at his twenties, circa 1930

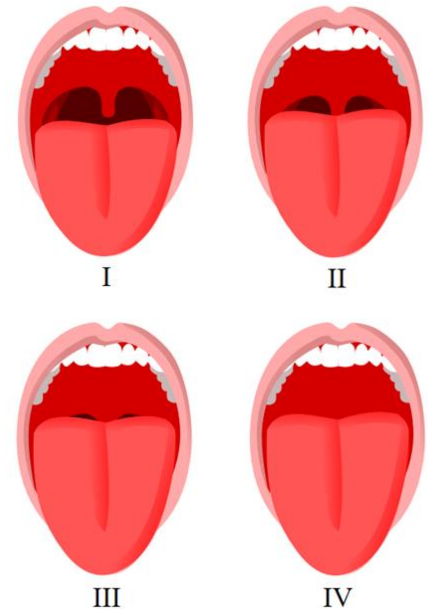


Leonel Edmundo Rivero
at the age of 38, circa 1948

Edmundo: une voix d'acromégale



- Changements dans la caisse de résonance
- Déformations du massif facial
- Macroglossie
- Caractéristiques du larynx
- Changements dans l'appareil vibratoire
- Hypertrophie-œdème des muqueuses
- Cordes vocales épaissies?
- Intubation difficile (score de Mallampati)



D'après: Valdes-Socin H, Finck C , Beckers A. La voix acromégale.

Tempo Médical Janvier 2020. p 48-50.

Études de la voix Acromégale

Authors	Patients	Study	Results	Evolution
Williams et al , 1994	8 acromegalics/ 6 pituitary adenomas non GH & 22 controls	FO measurement Dimension of larynx	Diminution of FO in acromegalics 3/8 smaller than controls No differences in larynx Sex Differences	Augmentation of FO 10 days after surgery
Bogazzi et al, 2010	13 acromegalics/13 controls	voice parameters (MDVP)	Diminution of FO, augmentation Jita & ShDdB in acromégalics	-
Aydin et al, 2013	37 acromegalics (9 controls/28 actifs) / 30 controls	Voice parameters MDVP ORL exam	augmentation of Jita Sex Différences	-

« Sur deux cas d'acromégalie » (1886)



Figure 1A: Dr Pierre Marie (1853-1940). Il fit l'une des premières et plus complètes descriptions anatomo-cliniques de l'acromégalie.



Figure 1B: En bas l'une des deux patientes acromégales décrites dans son article princeps de 1886. Son élève, JC Souza-Leite (1859-1925), étudiera à son tour 38 cas de patients avec acromégalie lors de sa thèse (JC Souza-Leite. Lecrosnier et Babé. Libraires- Editeurs, Paris, 1890).

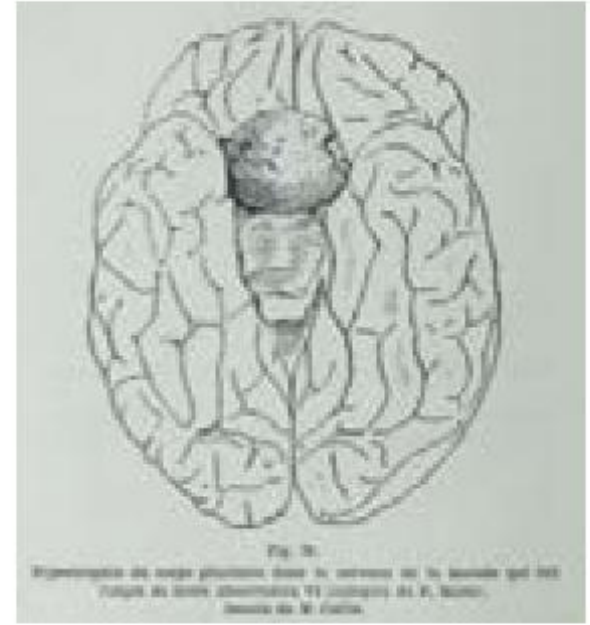
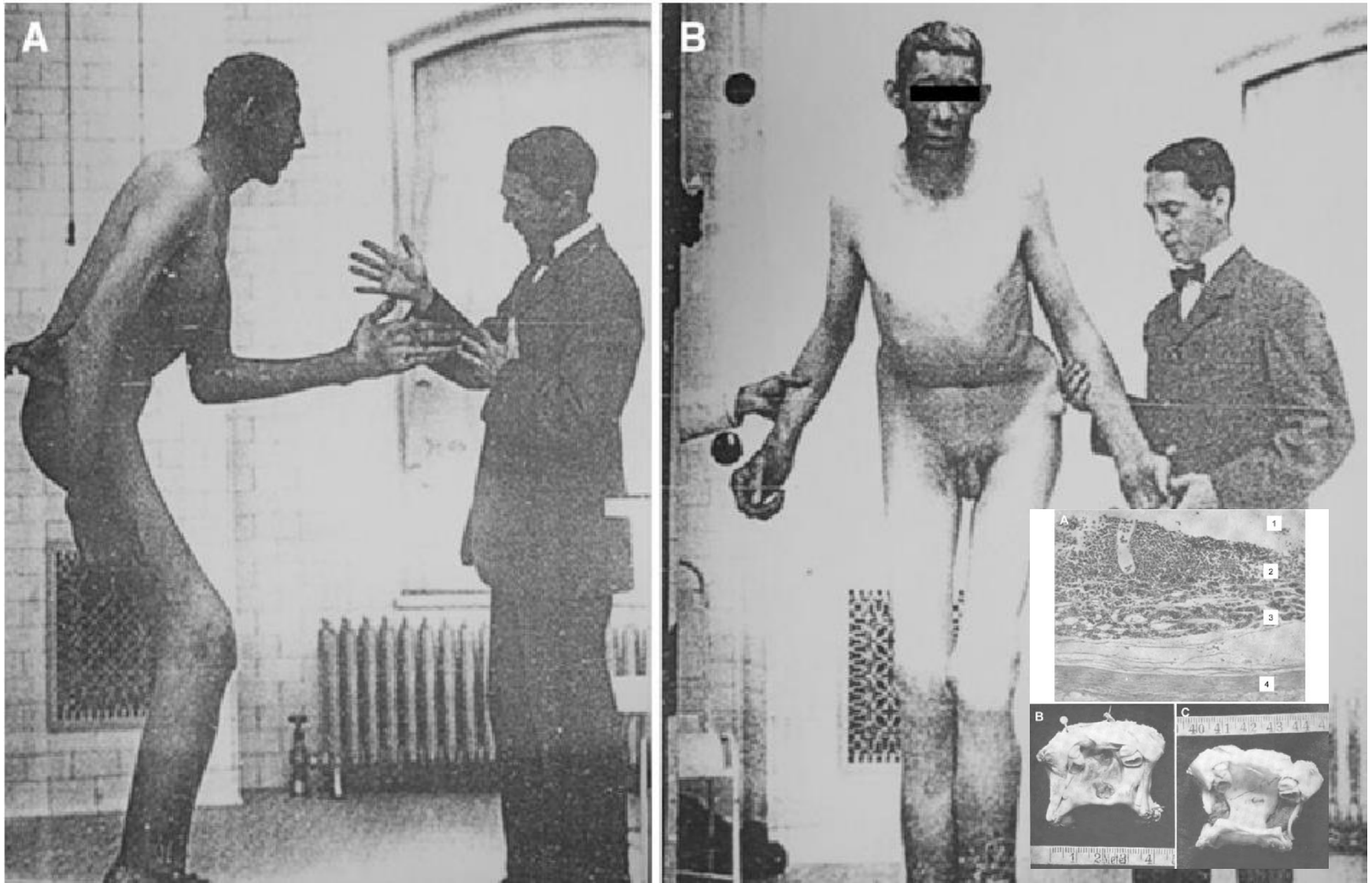


Figure 1C: On a pu identifier lors de l'autopsie de la patiente de la fig 1B, une « hypertrophie du corps pituitaire » correspondant à un macroadénome hypophysaire.

GH et Géants



John Turner, Harvey Cushing's case XXXII; *The Pituitary Body and Its Disorders* (1912)

Syndromes Acromégaliques

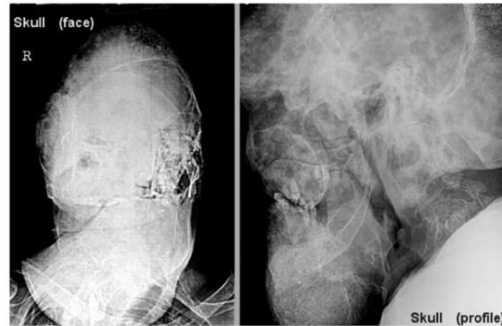
FIPA



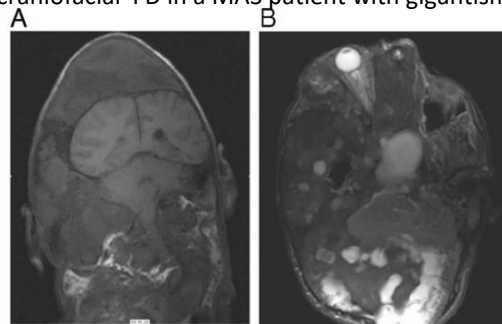
Valdes Socin et al Ann Endocrinol 1999 (abstract)
Daly et al. JCEM 2006

Familial Isolated Pituitary Adenomas
Genetic Cause: AIP mutations, others?

Mc Cune Albright Syndrome



Radiological images demonstrating severe craniofacial FD in a MAS patient with gigantism

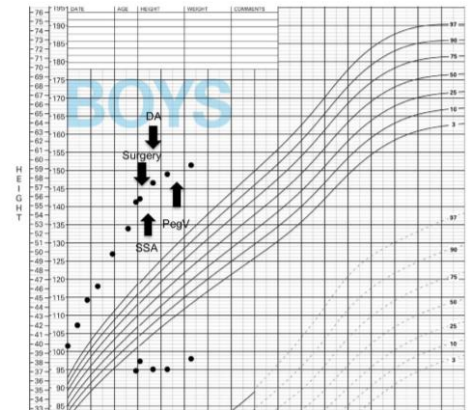


Coronal (A) and axial (B) MRI features in the MAS patient demonstrating a pituitary tumor

Vasilev et al· JCEM 2014 99(10):jc20141291

MAS: Bone hypertrophy, Skin hyperpigmentation lesions, GH/PRL pituitary hyperplasia
Genetic cause: GNAS1 mutations

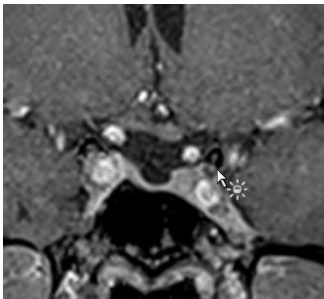
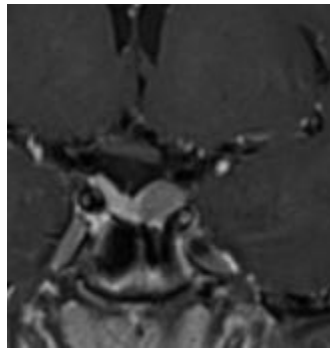
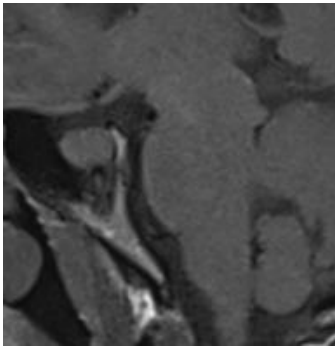
X-LAG Syndrome



Trivellini et al NEJM 2014
Beckers et al. Endocrine Related Cancer 2015

X-Lag: acrogiantism X linked
Genetic cause: GPR 101 microduplications

ACROMEGALIE au 21^{ème} siècle



Diagnostic d'acromégalie hypophysaire

- IGF1 élevée
- Non suppressible GH after hyperglycemia
- Pituitary MRI

GH : 3 ng/ml

IGF1: 500 ng/ml (<250)

Glycémie: 101 mg/ml (<100)

Glucose Tolerance Test:

nadir GH: 1.5 ng/ml

Lanréotide 90 mg /mois

IGF1 normalisée, MRI tumor shrinkage

Troisième cas: artiste de jazz



Figure 3: Jimmy Scott (la photographie est une courtoisie de John Abbot Photography)



« Unchained Melody »

Little Jimmy Scott (1925-2014)



Credits: John Abbot Photography

- Il souffrait du syndrome de Kallmann, comme l'un de ses frères et deux oncles
- Il garda une voix enfantine et féminine avec des tons aigus, semblable à la voix des « castrats »
- En 1992, son album a été nominé pour un Grammy « All The Way ».
- En 2004, la Chambre des représentants des États-Unis lui décerne le titre de « Jazz and Blues Legend »
- « Tout ce dont j'avais besoin, c'était du courage d'être moi-même. Ce courage a mis toute une vie à se manifester. »

Syndrome de KALLMANN

1856 Aureliano Maestre de San Juan décrit un homme avec atrophie testiculaire, anosmique.

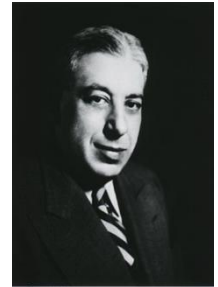
Teratologia: falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien existia una atrofia congénita de los testiculos y miembro viril. El Siglo Médico **1856**;3: 211-21.



Dr Aureliano Maestre de San Juan
(1828-1890)

1944 Franz Joseph Kallmann décrit l'hypogonadisme et l'hyposmie de forme familiale

Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Mental Deficiency 1944;XLVIII:203-36.



Dr Franz Kallmann
(1897-1965)

1950, Georges de Morsier décrit les aspects neuropathologiques dans les cas d'atrophie olfactogénitale.

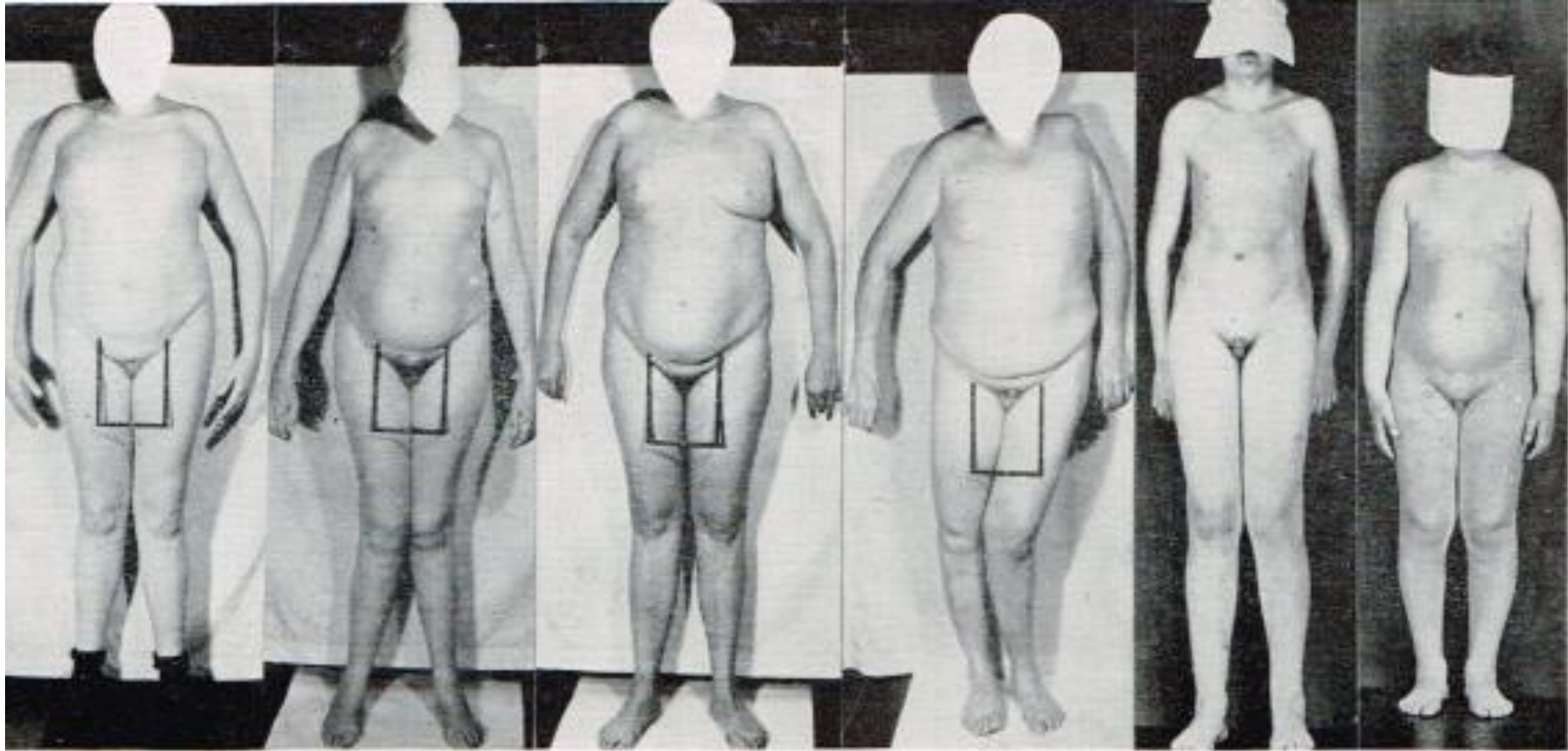
de Morsier G, Gauthier G. La dysplasie olfacto-génitale. Pathol Biol 1963;11:1267-72.



Dr Georges De Morsier
(1894-1982)

D'après: Valdes Socin, Libioulle & al. Urologic 2018

KALLMANN Syndrome: un syndrome héréditaire et complexe



Les patients décrits par Kallmann et al (4 frères et 2 neveux):
Hypogonadisme, anosmie, syncinésies, retard mental et altérations visuelles pour les couleurs

*Kallmann FJ & al. The genetics aspects of primary eunuchoidism.
Am J Ment Def 1944;158:203-236.*

Syndrome de Kallmann syndrome au 21^{ème} siècle

Patient masculin (14 ans) avec anosmie de puberté retardée, petit testicule (volume 1 ml bilatéralement) et micro-pénis. Pas de dysmorphisme crânio-faciale. IMC normal.

Biologie:

Testostérone totale <12 ng/dl (valeur normales ?),

LH 1.2 UI/L (0,95-11,95) , FSH 2 UI/L(1,14-8,75).

Inhibin B 126.3 ng/L (105-439).

LHRH test, LH : 1.2 to 12.8 UI/L ,FSH : 2 to 6 UI/L)

Investigations?

Traitement?

D'après: Valdes-Socin et al. CHD7 impliqué dans l'hypogonadisme hypogonadotrope avec ou sans anosmie : description de trois patients et 3 nouvelles mutations. *Ann Endocrinol* 2018.

Kallmann : Prise en charge

IRM cérébrale : petite hypophyse, pas de bulbes olfactifs.

Échographie abdominale: normale

Génétique:

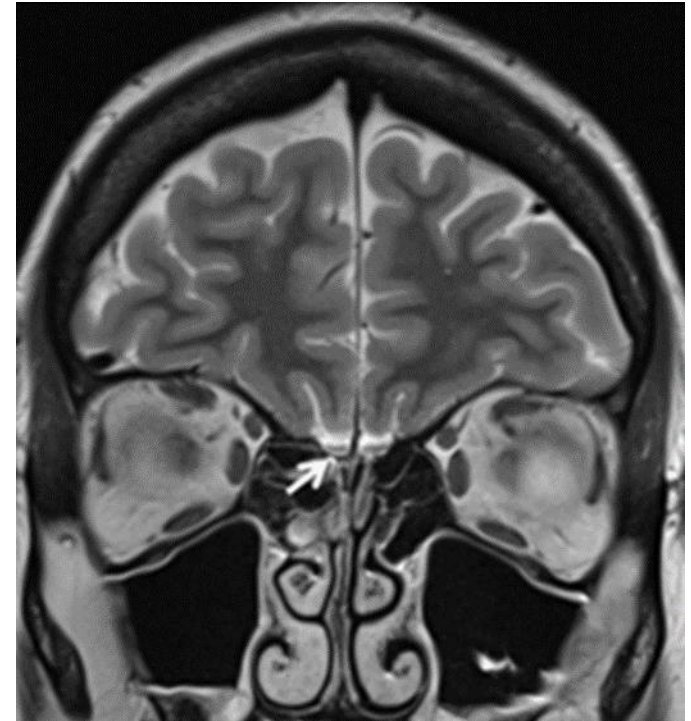
caryotype XY

Variants: c.5261_5263delGAG (p.Gly1754del) & c.7357A>G (p.Ser2453Gly) in **CHD7** gène

Traitement:

Sustanon 250 /21 jours

hCG et FSHr si souhait de fertilité

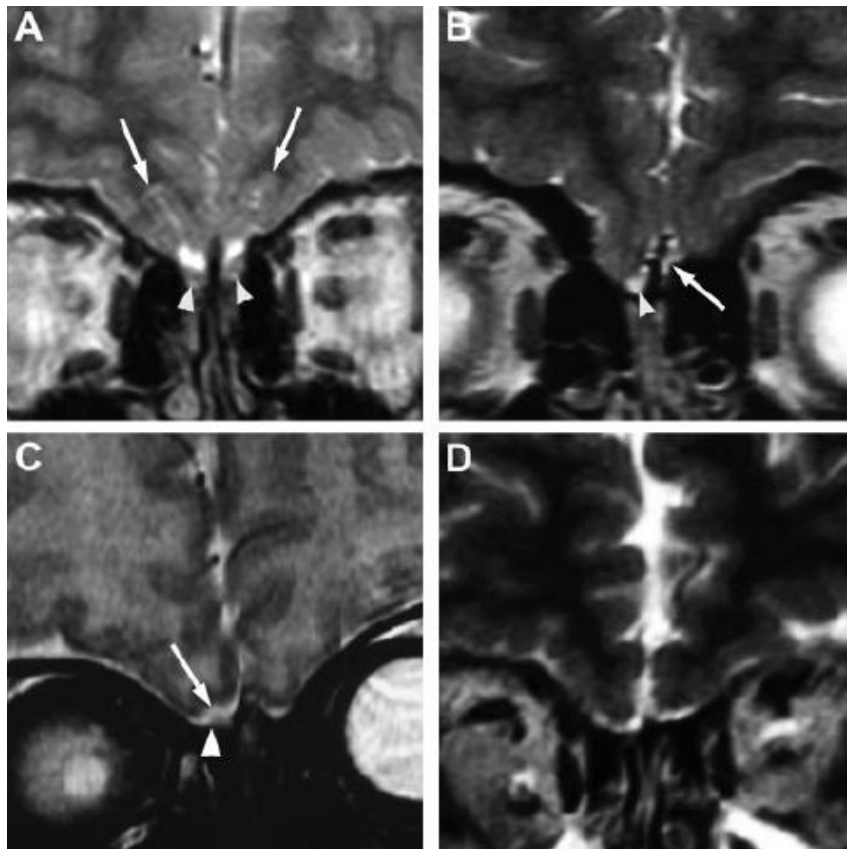


CHARGE Syndrome Includes Hypogonadotropic Hypogonadism and Abnormal Olfactory Bulb Development

JCEM 2005

G. Pinto, V. Abadie, R. Mesnage, J. Blustajn, S. Cabrol, J. Amiel, L. Hertz-Pannier, A. M. Bertrand, S. Lyonnet, R. Rappaport, and I. Netchine

OB aplasia in CHARGE



Coloboma Abruazzo & Eicksson 1977,
Hear defect,
Atresia (choanal)
Retarded growth
Genital hypoplasia,
Ear abnormalities



- Cryptorchidism: 15/20
- bulbs/tracks abnormalities: 18/18
- Low Sex steroids and gonadotropins
- CHD7 mutations chr 8q12



For a Coloboma Family,

See: Valdes Socin et al BSIM 2021,
Poster Saturday 11th

Un patient androgyne



Oil on wood (103 cm x 73.5 cm). « **Les lamentations autour des restes du Christ** ». Peintre anonyme, probablement peint à la fin du XVIe siècle. Hôpital Notre Dame à la Rose Museum, Lessines, Belgique. (reproduit avec l'accord des autorités du musée).

D'après: Valdes-Socin and Vuidar. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):1125.

GYNECOMASTIE-épidémiologie

- 3 âges:



néonatal



Puberté:
10 -14 years
70% of children!!!



Adulte:
50 - 80 years
30% of men!!

Gynécomastie: étiologies

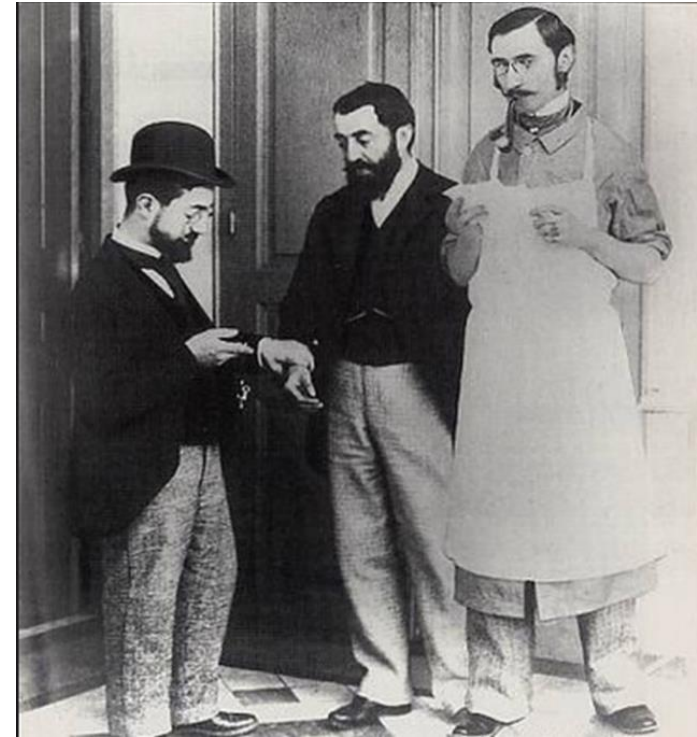
<i>Pseudo-gynécomastie</i>	Adipomastie Tumeurs du sein
<i>Gynécomastie Physiologique</i>	Néo-natal Puberté Age
<i>Diminution des androgènes</i>	Hypogonadisme Augmentation de SHBG (hyperthyroïdie, etc)
<i>Œstrogènes élevés</i>	Secreting testicular tumors (œstradiol, hCG ou ↑ act aromatase (Sdr Peutz-Jeghers) hCG Tumeurs poumon (lung, liver, kidney) Adrenal tumors
<i>Sensibilité réduite aux androgènes</i>	anti-androgenic drugs (spironolactone, anti-H2, IEC, opioïds, etc) Androgen Insensibility

Dernier Cas: Henri



Henri: sa maladie

- À l'âge de 13 ans, fracture du fémur gauche
- À l'âge de 14 ans, fracture du fémur droit.
- Arrêt de croissance .
- Pendant sa convalescence il s'exerce au dessin et à la peinture
- Adulte, Henri mesure 152 cm et utilise une canne pour marcher
- tout au long de sa vie: sinusites, maux de tête, troubles visuels et auditifs



Henri: Antécédents divers

- Assuétudes
 - Alcool: oui (absinthe)
« Je boirai du lait quand les vaches brouteront du raisin »
 - Tabac: non
- Habitudes de vie



Suzanne Valadon
(1885)



Louise Weber
« La Goulue »



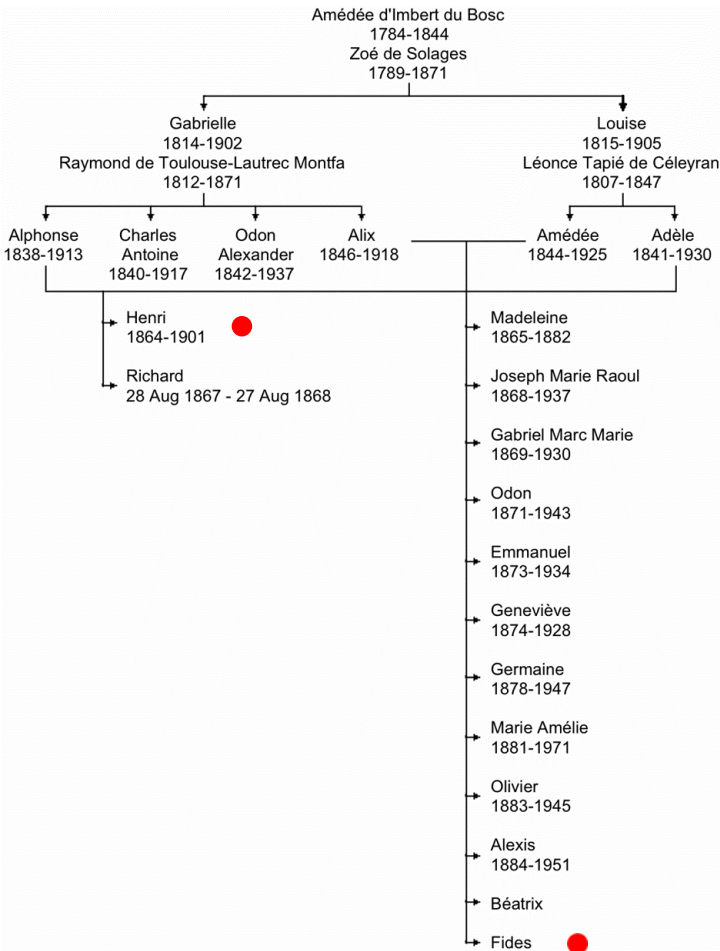
Salon de la rue des Moulins,
huile sur toile (1894)



Henri, déguisé en femme

- Profession: artiste-peintre

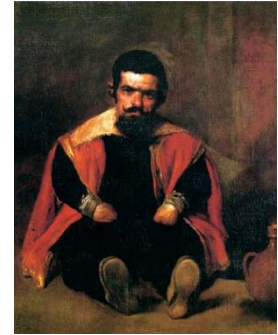
Henri: Son arbre généalogique



D'après: Valdes-Socin H. J Endocr Invest 2020

Diagnostic Différentiel

- Achondroplasie (Pierre Marie)



Le nain Sébastien de Morra
Diego Velazquez (1645)

- Osteogenesis imperfecta (Seedorf, 1949)



Michel Petrucci (1962-1999)

- Pycnodysostose

(Maroteaux et Lamy 1962, Andren et al, 1962)



Diagnostic (1)

• **Achondroplasie** (Pierre Marie)

- atteinte dite rhizomélique, avec l'humérus et le fémur plus courts que l'extrémité du membre.
- Macrocéphalie, gonflement du front, hypoplasie de la partie centrale du visage.
- Forme autosomique dominante : 1/250 000. mutation activatrice du gène FGFR3 situé dans le locus 4p16.3 du chromosome 4.
- Traitement:
 - C-Type Natriuretic Peptide Analogue (Vosoritide) Savarirayan et al NEJM 2019, : prolifération chondrocytes
 - GH recombinante . Kanazawa H, J Bone Miner Metab. 2003



Le nain Sébastien de Morra
Diego Velázquez (1645)



Collection privée

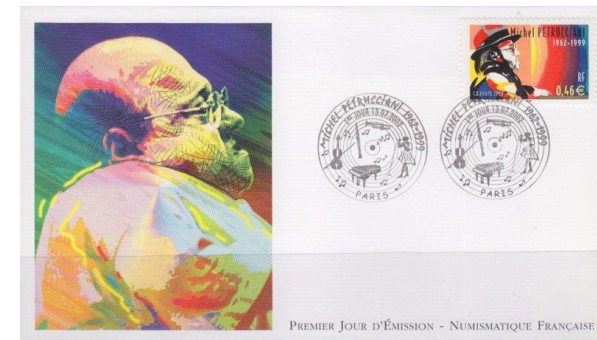
Diagnostic (2)

Osteogenesis imperfecta (Seedorf, 1949)

- « maladie des os de verre »: groupe de 6 maladies caractérisées par une fragilité osseuse excessive : 1/20 000
- un défaut congénital dans la synthèse des fibres de collagène du tissu conjonctif (COL1A1, COL1A2) qui forme la trame de l'os.
- Sclérotique bleue, maladie des valves cardiaques.
- Perte auditive chez 40% des cas
- déformation apparaissant après la naissance
Dentinogénèse imparfaite chez le type autosomique dominant.



Michel Petrucciani (1962-1999)

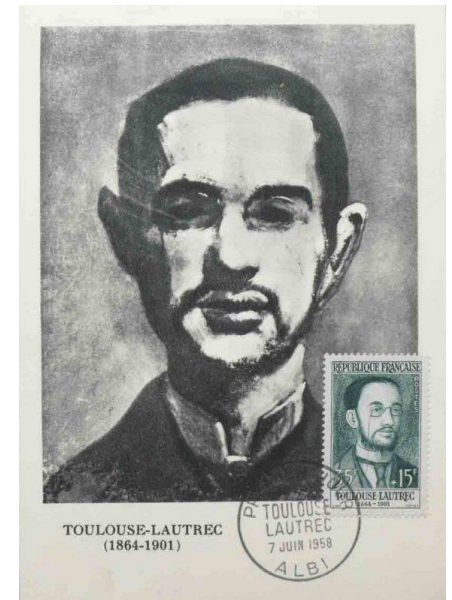


Collection privée

*D'après: Valdes-Socin H. Henri de Toulouse-Lautrec l'artiste et sa maladie
Plasmasphere 2021*

Diagnostic (3)

- **Pycnodysostose** (Maroteaux et Lamy 1962)
 - maladie autosomique récessive. Carence en cathepsine K, une protéase qui contribue à la dégradation des protéines de la matrice dans les os
 - Formation d'un os dense et fragile, avec un crâne volumineux, de petites mandibules et une macrognathie, la persistance de la grande fontanelle et des fractures spontanées.
 - Dental clutter.



D'après: Valdes-Socin H. Henri de Toulouse-Lautrec l'artiste et sa maladie Plasmasphere 2021

Le syndrome de Toulouse-Lautrec



Fig. 1 Portrait of Toulouse Lautrec by Édouard Vuillard (1868–1940) oil painting by 1898 (Musée Toulouse Lautrec, Albi, France). The painting represents Toulouse Lautrec cooking, one of his favorite hobbies

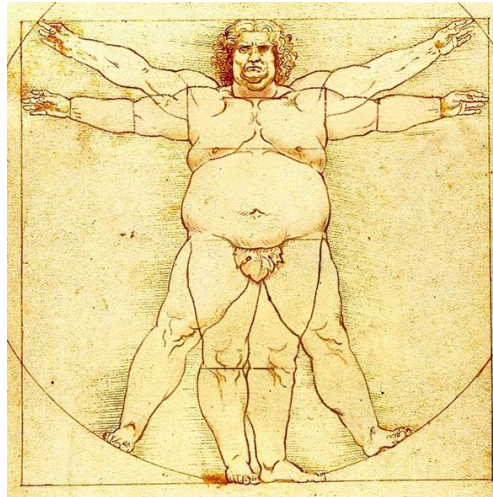


OUTLANDER, Colum MacKenzie
Performed by Gary Lewis

La médecine est un art : utilisez l'art pour guider votre pratique de la médecine...



Joconde. Marcel Duchamp.



« Fast food » Vitruvian Man
D'après Leonardo Da Vinci



Salvador Dali
parodie de la Joconde 1954



Eugène Bataille,
La Joconde fumant la pipe, 1887



Grosse Joconde. Jean Lequeu (1948-2017).
Musée des Beaux Arts et Céramique. Verviers