

Les mutations de Patched 1 : Une nouvelle cause de syndrome de Kallmann associé à un syndrome de Gorlin ?

S. Barraud^a, M. Zalzal^b, A. Fèvre^a, B. Decoudier^a, JC. Mérol^c, J. Young^d, B. Delemer^a

^a Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU de Reims, ^b Unité Thyroïde et explorations scintigraphiques des glandes endocrines, Institut J. Godinot, Reims, ^c Service d'Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) et Chirurgie de la face et du cou, CHU de Reims, ^d Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, AP-HP, Hôpital Bicêtre

Introduction

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) est souvent secondaire à un déficit en GnRH. L'HHC peut être isolé, ou associé avec une anosmie (Kallmann(SK)) qui peut parfois s'intégrer dans des syndromes plus complexes. Le nombre de gènes responsables explose, mais de nombreux cas restent toujours inexpliqués.

Observation

Nous rapportons le cas d'un patient avec SK associé à un syndrome de Gorlin. Cette pathologie autosomique dominante qui associe principalement de multiples carcinomes basocellulaires, des kératokystes odontogènes des mâchoires et des calcifications ectopiques est liée à *PTCH1*.

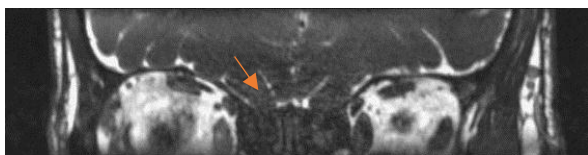


Figure 1 : IRM des bulbes olfactifs et hypophysaire
Absence de visualisation des bulbes olfactifs, indiqué par la flèche orange.

Temps	Avant pompe		Après la pompe	
	FSH (UI/l)	LH (UI/l)	FSH (UI/l)	LH (UI/l)
T0 (min)	0,1	0,1	3,7	11,6
T30	0,2	0,2	4,4	19,7
T60	0,4	0,4	4,2	16,1
T90	0,4	0,4	4	12,9
T120	0,4	0,3	3,9	10,6

Tableau : gonadotrophines avant et après infusion par pompe à GNRH

Dosages des gonadotrophines avant et après stimulation par 100 µg de GNRH

Le patient présentait une anosmie, une cryptorchidie avec impubérisme, (LH:0,1; FSH:0,2 (UI/l), testostérone 0,5ng/ml). Les autres fonctions hypophysaires étaient normales.

L'atteinte gonadotrope hypothalamique a été démontrée par la reprise d'une sécrétion des gonadotrophines et de testostérone (1,8 ng/ml) après administration pulsatile de GnRH pendant 21 jours (*tableau*). L'anosmie était associée à une absence de bulbes olfactifs à l'IRM (*figure 1*). Une anosmie avec Gorlin mais sans hypogonadisme, étaient présents, chez sa mère et son oncle maternel et absent chez une tante non mutée (coségrégation) (*figure 2*). Dans cette famille une mutation de *PTCH1* c.838G->T (protéine tronquée) a été retrouvée. A l'heure actuelle il n'a pas été trouvé de mutation dans les autres gènes impliqués dans le syndrome de Kallmann.

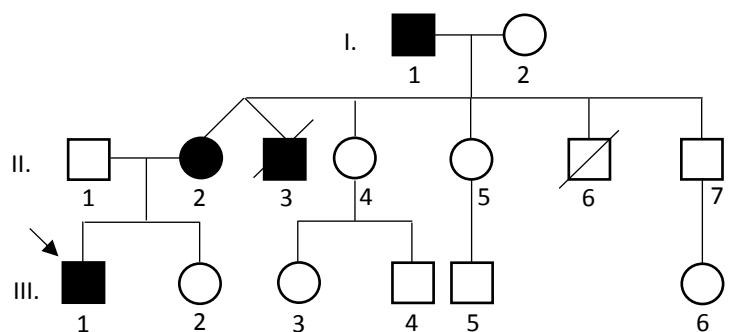


Figure 2: Arbre généalogique de la famille

Conclusion

Ceci suggère une association entre ces deux syndromes qui pourrait s'expliquer par le rôle de *PTCH1* au cours du développement. Une alternative serait l'existence d'un oligogénisme avec plusieurs gènes différents atteints pouvant rendre compte de ce tableau clinique complexe.