

# Syndrome de régression testiculaire, à propos d'un cas

Dr K. BESSAID<sup>a</sup>, Pr M.A. HADDAM<sup>a</sup>, Pr D. MESKINE<sup>a.a</sup> EPH Bologhine Ibn Ziri,  
ALGER

## Abstract

### INTRODUCTION

L'agénésie testiculaire XY, est une maladie très rare. Le phénotype des personnes atteintes est variable en fonction du moment où la régression gonadique in utéro survient.

### OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 26 ans, sans antécédents particuliers, suivi pour retard pubertaire signalé à l'âge de 17 ans. L'examen clinique retrouve un patient de grande taille : 1m92, macroskèle, une verge de taille normale, une pilosité pubienne classée P2, absence de pilosité axillaire ainsi qu'au niveau du visage, pas de gynécomastie ni de galactorrhée spontanée ou provoquée. Absence de gonades palpables en position intra scrotale ni en position inguinale. L'exploration morphologique n'a pas visualisé de testicules en position normale ou ectopique avec une prostate hypoplasique. Le bilan hormonal a retrouvé un hypogonadisme, hypergonadotrope, un test à l'HCG revenu négatif. Le caryotype est normal : 46 XY éliminant un syndrome de Klinefelter. La laparotomie exploratrice n'a pas trouvé de gonade en position abdominopelvienne.

### DISCUSSION :

Le SRT est une étiologie rare, de cause inconnue, il s'agit d'un diagnostic d'élimination, au terme d'une enquête étiologique négative n'objectivant pas de stigmate morphologique ou hormonale de gonade, chez notre patient Nous avons conclu à un SRT, devant l'absence de structure Mullerienne et la normalité des organes génitaux externes. Le patient a reçu un traitement hormonal substitutif avec une bonne évolution clinique sans améliorer le pronostic de fertilité.

SRT : syndrome de régression testiculaire.

### INTRODUCTION

L'agénésie testiculaire XY, ou anorchidie bilatérale congénitale, est défini par l'absence de tissu testiculaire chez un patient présentant un caryotype mâle normal. Il s'agit d'une maladie très rare, sa prévalence est, approximativement, de 1 cas par 20 000 mâles mais reste souvent sous-estimée et prise, souvent cliniquement, à tort pour une cryptorchidie bilatérale de siège intra-abdominal. Le phénotype est variable en fonction du moment où la régression gonadique survient in utéro, quelques patient peuvent se présentent avec une ambiguïté sexuelle de degré variable ou un micro pénis, mais la majorité des patient ont un morphotype masculin normal.

## OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 26 ans, sans antécédents particuliers, suivi pour retard pubertaire signalé à l'âge de 17 ans. L'examen clinique retrouve un patient de grande taille : 1m92, macroskèle, une verge de taille normale de 10 cm, une pilosité pubienne classée P2, absence de pilosité axillaire ainsi qu'au niveau du visage, pas de gynécomastie ni de galactorrhée spontanée ou provoquée. Absence de gonades palpables en position intra scrotale ni en position inguinale.

L'exploration morphologique, par la pratique d'une échographie abdominopelvienne et scrotale, N'a pas visualisé de testicules en position normale ou ectopique avec une prostate hypoplasique, confirmée par une IRM abdomino-pelvienne.

Le bilan hormonal a retrouvé un hypogonadisme hypergonadotrope, un test à l'HCG revenu négatif, le dosage de l'AMH et de l'inhibine  $\beta$  n'as pas été pratiqué vu la non disponibilité de ces dosages. Le caryotype est normal : 46 XY éliminant un syndrome de Klinefelter. Nous avons réalisé une laparotomie exploratrice qui n'a pas trouvé de gonade en position abdominopelvien

Hormone	Resultats	Normes
FSH	43,32	1-8mUI/ml
LH	8,77	2-12mUI/ml
TESTO	0,21	3-12 ng/ml
PROLACTINES	6,24	2-14ng/ml

tableau1 : Résultats des bilans hormonaux.

## DISCUSSION

Le SRT, situation assez bien connue par les urologues et les chirurgiens pédiatres, affecte approximativement 5 % des enfants cryptorchides ce qui rend compte de la sous estimation de ce diagnostic qui n'est pas si rare qu'on le pense.

Les manifestations cliniques dépendent du moment où la régression gonadique survient ; in utéro, au stade précoce ou tardif du développement embryonnaire ou fœtale, ou dans la période néonatale précoce. La régression des testicules peut être unilatérale ou moins souvent bilatérale, avec absence complète ou partielle du tissu testiculaire, et dans la majorité des cas avec des organes génitaux externes normaux.

Le degré de masculinisation des organes génitaux externes et internes dépend de la durée du fonctionnement testiculaire avant son affaissement expliquant la variabilité phénotypique. En effet, en présence d'organes génitaux externes masculins normaux, on peut supposer que le testicule fœtal était bien présent et fonctionnel durant la période précoce du développement avec une production suffisante d'androgènes, pour assurer un développement normal ou subnormal des organes génitaux externes mâles, et aussi une sécrétion adéquate d'hormone anti-Mullerienne, permettant une régression des dérivés müllériens Ceci sous-entend que, dans cette condition, la régression gonadique est survenue tardivement dans la vie fœtale, au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, ce qui est le cas de notre patient . Un phénotype féminin avec ou sans ambiguïté des organes génitaux externes, une absence de gonade avec présence d'un utérus hypoplasique est possible

suggérant une régression testiculaire précoce, entre 8 et 12 semaines de grossesse. Cette forme pose au clinicien un problème d'orientation du sexe.

Sur le plan biologique, le dosage de l'hormone anti-mullerienne (AHM) comme étant un marqueur de la présence du tissu testiculaire, est extrêmement bas ou indétectable avec une absence de réponse de la testostérone plasmatique à la stimulation par l'HCG. L'association d'un taux d'AMH indétectable et des gonadotrophines élevées, en période pubertaire, est très vraisemblablement en faveur d'un SRT. Malheureusement ce dosage n'est pas disponible à notre niveau.

L'échographie, en plus de son caractère opérateur dépendant, ainsi que l'imagerie par résonance magnétique peuvent parfois ne pas mettre en évidence de tissu testiculaire. La confirmation diagnostique ne peut être apportée que par l'exploration coelioscopique dont le recours reste controversé. Lorsqu'elle est réalisée, elle confirme l'absence de gonade (cas de notre patient) ou la présence de testicules rudimentaires, mais aussi l'existence d'une disposition normale du pédicule spermatique et du canal déférent témoignant d'une migration normale du testicule qui s'est trouvé détruit tardivement dans la vie foetale. En plus, la confirmation histologique de la régression testiculaire rassure, généralement, le chirurgien pour ce qui est de sa démarche diagnostique mais aussi la famille en mettant fin aux investigations para cliniques.

Plusieurs aspects anatomopathologiques peuvent être retrouvés en proportions variables : calcifications, hémosidérines, nodules, cordons spermatiques et épидidymes. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires n'a permis d'identifier du tissu testiculaire que dans 10 % des cas sans présence de cellules germinales. Ceci pourrait plaider en faveur d'un risque négligeable de dégénérescence maligne et donc d'une exploration coelioscopique non systématique selon ses auteurs. D'autre part, certains auteurs ont rapporté parfois la présence de cellules germinales sur des pièces opératoires dans 11% des cas et de tubes séminifères dans 0 à 40%. Ces éléments ont été considérés comme viables dans 0 à 16% des cas faisant craindre un risque potentiel de dégénérescence maligne. L'issue ultérieure de ces éléments résiduels n'est pas encore connue. De ce fait, l'exploration coelioscopique, garde encore toute sa place et doit être toujours indiquée permettant ainsi de conclure définitivement sur le statut des gonades.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer ce phénomène. Certains ont pensé à un mécanisme de torsion en période foetale ou périnatale devant la mise en évidence de macrophages chargées d'hémosidérine sur les pièces opératoires. Les traumatismes ou les occlusions vasculaires sont aussi possibles. Cependant, devant l'association d'un micropénis, et d'une anomalie du développement des canaux sexuels souvent retrouvée, certains auteurs ont suggéré la présence préalable d'une altération intrinsèque du tissu testiculaire avant sa régression, en effet la présence de cellules marquées au WT1, (marqueur stable de cellule de Sertoli) dans le tissu interstitiel du testicule évanescant dépourvu de tubes séminifères, suggèrent que la perturbation du développement testiculaire survient après la différenciation des cellules de Sertoli au cours de la formation des tubes séminifères, et peut provoquer la disparition des testicules, dans certains cas.

Finalement, une étiologie génétique possible a été envisagée sur la base d'une survenue familiale. En effet, la description de familles consanguines comprenant plusieurs sujets atteints laisse penser à une transmission autosomique récessive. En plus, plusieurs équipes ont évoqué l'existence d'anomalies au niveau des gènes impliqués dans le développement ou la descente des gonades (SRY, INSL3 or LGR8) mais aucune mutation n'a été documentée en cas d'anorchidie. Partant du principe que le Steroidogenic Factor 1 (SF1) est connu pour son rôle crucial dans le développement des glandes surrénales et des testicules aussi bien que dans la régulation de la stéroïdogenèse et la reproduction, une étude française a pu mettre en évidence une nouvelle mutation partielle hétérozygote (V355M) du SF1 chez un garçon présentant un SRT et un micro pénis.

L'androgénothérapie substitutive et l'implantation de prothèses restent, malheureusement, les seules possibilités thérapeutiques à proposer à ces patients. L'implantation de prothèses testiculaires peut être envisagée pour des raisons psycho sociales et esthétiques mais à réaliser avant le début du traitement substitutif. Cette technique peut être grevée de complications à type d'inflammation ou de perforation de la peau.

## CONCLUSION

Le SRT est une étiologie rare, de cause inconnue, il s'agit d'un diagnostic d'élimination, au terme d'une enquête étiologique négative n'objectivant pas de stigmate morphologique ou hormonale de gonade, chez notre patient. Nous avons conclu à un SRT, devant l'absence de structure Mullerienne et la normalité des organes génitaux externes. Le patient a reçu un traitement hormonal substitutif avec une bonne évolution clinique sans améliorer le pronostic de fertilité.

## REFERENCE

1. Abeyaratne MR, Aherne WA, Scott JES (1969) The vanishing testis. *Lancet* 2: 822–824.
2. Sarto GE, Opitz JM (1973) The XY gonadal agenesis syndrome. *J Med Genet* 10: 288–293.
3. Edman CD, Winters AJ, Porter JC, Wilson J, MacDonald PC (1977) Embryonic testicular regression. A clinical spectrum of XY gonadal individuals. *Obstet Gynecol* 49: 208–217.
4. Bobrow M, Gough MH (1970) Bilateral absence of testes. *Lancet* 1: 366.
5. Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, Rampini S, Prader A (1976) Congenital bilateral anorchia in childhood: a clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 5: 381–391.
6. Josso N, Briard ML (1980) Embryonic testicular regression syndrome: variable phenotypic expression in sibs. *J Pediatr* 97: 200–204.
7. Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, et al. (2006) Bilateral anorchia in infancy: occurrence of microphallus and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr* 149: 687–691.
8. Naffah J (1989) Familial testicular regression syndrome. *Bull Acad Natl Med* 173: 709–714.
9. De Grouchy J, Gompel A, Salomon-Bernard Y, Kuttenn F, Yaneva H, et al. (1985) Embryonic testicular regression syndrome and severe mental retardation in sibs. *Ann Genet* 28: 154–160.
10. Marcantonio SM, Fechner PY, Migeon CJ, Perlman EJ, Berkovitz GD (1994) Embryonic testicular regression sequence: a part of the clinical spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis. *Am J Med Genet* 49: 1–5.
11. Smith NM, Byard RW, Bourne AJ (1991) Testicular regression syndrome—a pathological study of 77 cases. *Histopathology* 19: 269–272.
12. Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, et al. (2008) Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 300: 2271–2276.
13. Vinci G, Anjot MN, Trivin C, Lottmann H, Brauner R, et al. (2004) An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 6282–6285.
14. Lobaccaro JM, Medlej R, Berta P, Belon C, Galifer RB, et al. (1993) PCR analysis and sequencing of the SRY sex determining gene in four patients with bilateral congenital anorchia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38: 197–201.
15. Zenteno JC, Jimenez AL, Canto P, Valdez H, Mendez JP, et al. (2001) Clinical expression and SRY gene analysis in XY subjects lacking gonadal tissue. *Am J Med Genet* 99: 244–247.
16. Parigi GB, Bardoni B, Avoltini V, Caputo MA, Bragheri R (1999) Is bilateral congenital anorchia genetically determined? *Eur J Pediatr Surg* 9: 312–315.
17. Philibert P, Zenaty D, Lin L, Soskin S, Audran F, et al. (2007) Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (*NR5A1*) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod* 22: 3255–3261. Epub 2007 Oct 16.
18. Dumic M, Lin-Su K, Leibel NI, Ciglar S, Vinci G, et al. (2008) Report of fertility in a woman with a predominantly 46,XY karyotype in a family with multiple disorders of sexual development. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 182–189. Epub 2007 Nov 13.
19. Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, et al. (2009) Mutations in *NR5A1* associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360: 1200–1210.
20. Pierson M, Vidailhet M, Wuilbercq L, Wendremaire-Palandri Y, Combescure B (1983) Le syndrome de régression testiculaire totale ou anorchidie. *Arch Fr Pediatr* 40: 767–773.

21. Rai M, Agrawal JK, Sasikumar V, Singh SK (1994) Bilateral congenital anorchia in three sibling. *Clin Pediatr (Phila)* 33: 367–369.
22. Yerkes EB, Robertson FM, Gitlin J, Kaefer M, Cain MP, et al. (2005) Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? *J Urol* 174: 1579–1582.
23. Lee MM, Donahoe PK, Silverman BL, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. (1997) Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads. *N Engl J Med* 336: 1480–1486.
24. Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, et al. (2000) Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 134–138.
25. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM (2002) Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3598–602.
26. De Rosa M, Lupoli G, Mennitti M, Zarrilli S, Mirone V, et al. (1996) Congenital bilateral anorchia: clinical, hormonal and imaging study in 12 cases. *Andrologia* 28: 281–285.
27. Granat M, Amar A, Mor-Yosef S, Brautbar C, Schenker JG (1983) Familial gonadal germinative failure: endocrine and human leukocytes antigen studies. *Fertil Steril* 40: 215–219.
28. Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, Teller WM, Mattfeldt T, et al. (1993) Familial occurrence of gonadism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes, respectively: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 47: 1166–1170.
29. Hayashi, Yutaro (Nagoya, Japan); Mizuno, Kentaro; Kojima, Yoshiyuki; Moritoki, Yoshinobu; Nishio, Hidenori; Kamisawa, Hideyuki; Kohri, Kenjiro