

Nouvelle mutation du Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) – cause d’hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique normosmique

Iulia Potorac¹, Anne-Sophie Chachati¹, François-Guillaume Debray², Hernan Valdes-Socin¹, Françoise Pirard³, Axelle Pintiaux¹, Albert Beckers¹

¹Department of Endocrinology, CHU Liège, University of Liege, Liege, Belgium

² Department of Medical Genetics, CHU Liège, University of Liege, Liege, Belgium

³ Department of Endocrinology, CHR Mons, Belgium

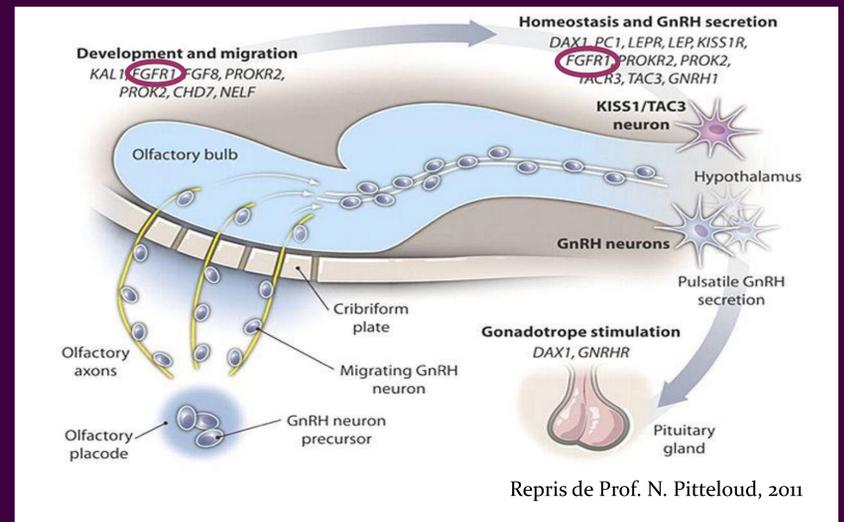
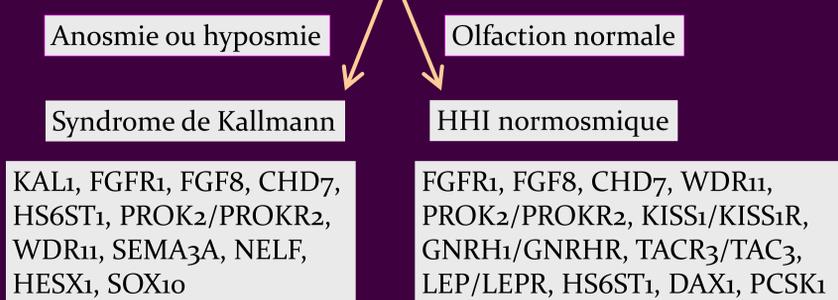
Introduction:

L’hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique (HHI) est caractérisé par une absence de maturation sexuelle due à des taux bas de gonadotrophines et stéroïdes sexuels dans le contexte d’une imagerie hypophysaire normale et pas d’autre anomalie hormonale hypophysaire. Le HHI peut être associé à une hypo- ou anosmie (**syndrome de Kallmann**) ou une olfaction normale (**HHI normosmique – nHHI**). Plusieurs gènes sont actuellement responsables de HHI, avec une transmission liée à l’X, autosomique dominante, autosomique récessive ou oligogénique.

Le **Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1)** est un récepteur à activité tyrosine-kinase impliqué dans des phénomènes développementaux. Malgré le fait qu’initialement les mutations FGFR1 étaient uniquement associées au syndrome de Kallmann, responsables pour 10% de ces cas, ultérieurement il a été montré que les mutations de ce gène peuvent aussi engendrer un nHHI (en fonction des séries, représentant entre 3% - 7% des cas). Les phénotypes de développement pubertaire varient d’une absence pubertaire jusqu’au HHI réversible.

Les mutations du gène FGFR1 sont souvent perte de fonction, avec une transmission autosomique dominante et une expressivité très variable (allant d’anosmie isolée, retard pubertaire jusqu’au HH partiel ou complète).

Hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique



Observation: - jeune de 25 ans adressé pour retard pubertaire

- **Cliniquement:** habitus eunuchoïde (taille: 174.5cm, envergure bras: 179cm), micropenis, testicules non-développés, mais descendus, absence de pilosité androgène-dépendante

- Pas d’anomalie dentaire ou palatine, pas de synkinésie ou anomalies squelettiques remarquables
- Dans la famille, pas d’autre cas de retard pubertaire, infertilité ou anosmie

- **Bilan biologique:** Hypogonadisme hypogonadotrope (testostérone: 0,25µg/l, N:2,5-9) avec une réponse des gonadotropins à la stimulation par GnRH

- Absence d’autre déficit hormonal hypophysaire

- **Caryotype:** 46, XY

- **Volume testiculaire** (échographie): 2,5ml

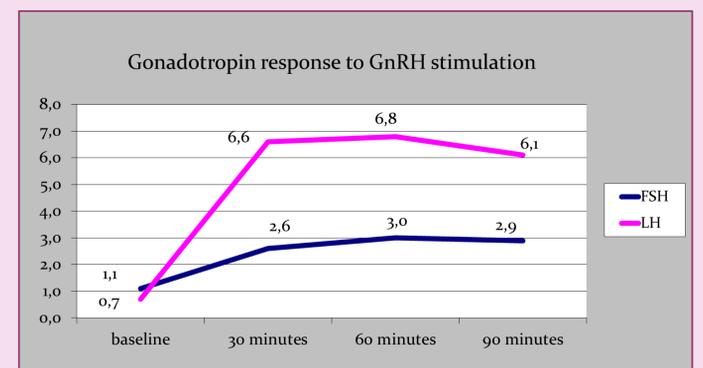
- **Sniffin test:** olfaction normale

- **IRM hypophysaire:** normale

- **Traitement avec hCG a été débuté** → évolution clinique favorable:

- Virilisation (développement pénien, augmentation du volume testiculaire, développement de la pilosité, augmentation de la force musculaire, changement de la voix)
- Début de la spermatogenèse (oligospermie après 7 mois de traitement)

- Analyse génétique: mutation hétérozygote perte de fonction c.1663+1G>A du gène FGFR1



Conclusions: Nous rapportons un cas de nHHI dû à une nouvelle mutation FGFR1 hétérozygote avec une réponse favorable au traitement par hCG malgré la présentation à un âge avancé et le début tardif du traitement.

Devant les nouvelles informations concernant les mutations FGFR1, il existe la possibilité que cette forme d’hypogonadisme hypogonadotrope soit réversible. Un essai d’arrêt du traitement sera envisagé afin de tester cette possibilité et doit être tenté aussi dans d’autres cas de HHI.

Une recherche génétique familiale sera aussi intéressante malgré l’absence d’anomalie gonadique ou olfactive, car l’expressivité clinique de ces mutations est très variable.

Des recherches supplémentaires doivent être poursuivies afin d’arriver à comprendre les mécanismes gouvernant l’expression et la réversibilité de cette maladie.

Références: 1. Costa-Barbosa FA et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann Syndrome using clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab 2013.

2. Dode C et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann Syndrome. Nat Genet 2003.

3. Raivio T et al. Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. N Engl J Med 2007.

4. Raivio T et al. Impaired Fibroblast Growth Factor Receptor 1 signaling as a cause of normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2009.

5. Pitteloud N et al. Reversible Kallmann Syndrome, delayed puberty and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 1 gene. J Clin Endocrinol Metab 2005.