

Syndrome de Kallmann avec insuffisance corticotrope

M. Ammar, N. Rekik, F. Hadj Kacem, M. Elleuch, N. Charfi, M. Abid

Service d'endocrinologie et diabétologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE

Introduction

Le syndrome de Kallmann (SK) est caractérisé par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) par déficit en gonadolibérine (GnRH) et d'une anosmie ou hyposmie secondaire à une hypoplasie ou aplasie des bulbes olfactifs. Diverses autres anomalies peuvent être présentes. La variabilité clinique est en partie expliquée par l'hétérogénéité génétique.

Observation

□ Nous rapportons le cas d'un patient qui nous a été adressé en 2001 à l'âge de 16 ans pour impubérisme associé à une hyposmie.

□ **ATCDs familiaux:** * Il est issu d'un mariage consanguin

* HH isolé+ anosmie chez 2 frères

* Stérilité primaire chez un oncle maternel

□ **ATCDs personnels:** Il a été opéré à l'âge de 10 ans pour testicules oscillants

□ **Cliniquement,** il était impubère avec des testicules de petite taille oscillants et un miropénis à 3,5 cm et il avait une hyposmie. Il n'avait pas de syndrome malformatif ni retard staturo-pondéral et il était en euthyroïdie et en eucorticisme clinique.

□ **Les explorations biologiques initiales** ont montré un HH isolé:

*Testostérone : 0,1 ng/ml

*Prolactinémie: 3,1 ng/ml

*Test LHRH/FSH –LH: réponse insuffisante

	T0	T30	T60	T90	T120
FSH mUI/ml	0,35	2	2,8	2,4	2,6
LH mUI/ml	0,17	1,25	1,4	1,1	1

*FT4: 11,9 pmol/L

*Test TRH/TSH : réponse normale

	T0	T30	T60	T90	T120
TSH uUI/ml	1,7	6,2	5,2	4	2

*Test Hypoglycémie insulinique/cortisol: réponse normale

	T0	T30	T60	T90
Cortisol ng/ml	109	97	210	154
Glycémie g/l	0,81	0,59	0,9	0,81

*ACTH: 23,7 pg/ml

□ Chez ce patient, la puberté a été induite avec succès par androgénothérapie et depuis il a été perdu de vue.

□ Il nous a reconsulté en avril 2015, âgé de 31 ans, en arrêt de son traitement.

□ **Examen clinique:**

* P : 84 kg T : 179 cm IMC : 26,21 kg/m²

*TT: 95 cm TA: 13/8 mmHg

*Examen somatique: sans anomalies

*Axe gonadotrope :

Barbe et moustaches peu fournis, fréquence de rasage 1X/mois

Érections matinales rares

L'examen des OGE :

Verge 7 cm ,testicules faisant 2x1 cm à droite et à gauche, consistance molle

*Hyposmie

*Adipomastie bilatérale

*Euthyroïdie clinique avec thyroïde non palpable

*Eucorticisme clinique

□ **Explorations hormonales:**

*FSH : 0,4 µUI/ml LH : 0,13 µUI/ml Testostérone: 0,2 ng/ml

*Prolactinémie: 3,3 ng/ml

*FT4 : 13,4 pmol/l TSH : 1,52 µUI/ml

*Test Hypoglycémie insulinique/cortisol:

	T0	T30	T60	T90
Cortisol ng/ml	47	73	159	144
Glycémie g/l	0,79	0,22	0,69	0,69

Insuffisance corticotrope

□ L'IRM hypophysaire a objectivé une morphologie inhabituelle de la selle turcique et de la glande hypophysaire, une antéhypophyse hypoplasique et une agénésie des bulbes olfactifs (Figure 1).

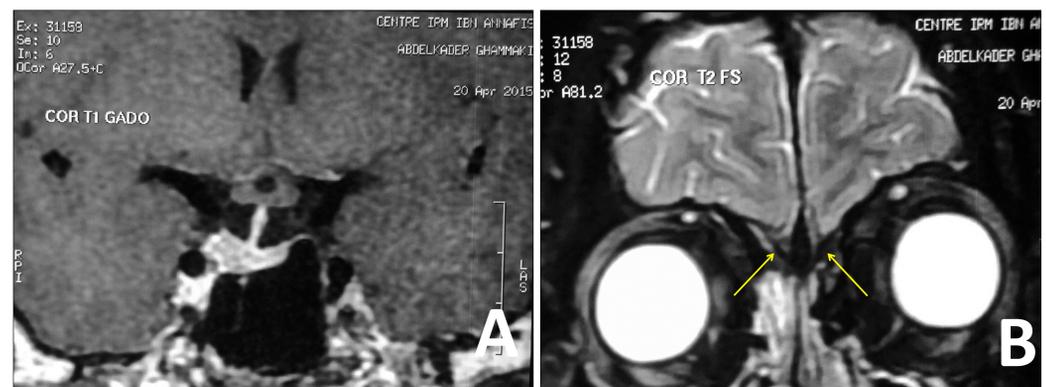


Figure 1: (A) IRM hypophysaire objectivant:

-Morphologie inhabituelle de la selle turcique et de la glande hypophysaire avec obliquité du plancher sellaire du côté droit

-Latéro-déviatoin droite de la tige pituitaire

(B) Sur les séquences coronales: **absence des bulbes olfactifs**

Discussion

Nous rapportons dans cette observation un SK familial touchant à priori exclusivement les membres de sexe masculin et qui est associé chez notre patient à une insuffisance corticotrope.

Le SK est rare, il touche environ 1/8 000 garçons et 1/40 000 filles.

En dehors des cas sporadiques qui sont de loin les plus fréquents (80%), quelques cas familiaux ont été rapportés dans la littérature. Cette atteinte familiale est secondaire généralement à une transmission monogénique: récessive liée au chromosome X, autosomique dominante ou plus rarement autosomique récessive. La transmission digénique ou oligogénique est récemment évoquée.

Les mutations du gène *KAL1*, qui code une glycoprotéine de la matrice extracellulaire (anosmine-1), sont responsables de la forme récessive liée au chromosome X de ce syndrome. Cette mutation *KAL1* est la plus probable pour cette famille.

Des mutations de *FGFR1* ou plus rarement de *FGF8* sont impliquées dans une forme autosomique dominante à pénétrance incomplète. Des mutations de *PROKR2* ou de *PROK2* sont vraisemblablement impliqués à la fois dans une forme monogénique autosomique récessive et dans des formes digéniques ou oligogéniques du syndrome. Les mutations dans les cinq gènes sus-mentionnés rendent compte de moins de 30% des cas de SK, et d'autres gènes restent donc à identifier.

Des anomalies extra-gonadiques peuvent être associés comme l'agénésie rénale, les syncinésies et les anomalies de la ligne médiane et permettent d'orienter l'étude génétique.

Des études récentes ont montré que la mutation des gènes impliqués dans le SK peut être associée à un déficit hypophysaire multiple, d'où la nécessité de réévaluations régulières de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans le SK.

Conclusion

Le SK se caractérise par une hétérogénéité à la fois génétique et phénotypique. Récemment, il a été démontré qu'un déficit des autres axes hypophysaires peut être associé au déficit gonadotrope dans le SK. Il apparaît indispensable de dépister l'ensemble des malformations associées et de réévaluer les différents axes hypophysaires chez les patients présentant un SK.