

Insuffisances gonadique et surrénalienne associées dans l'errance diagnostique: Résolution grâce une double approche GCMS et Séquençage de Nouvelle Génération par Exome ciblé.

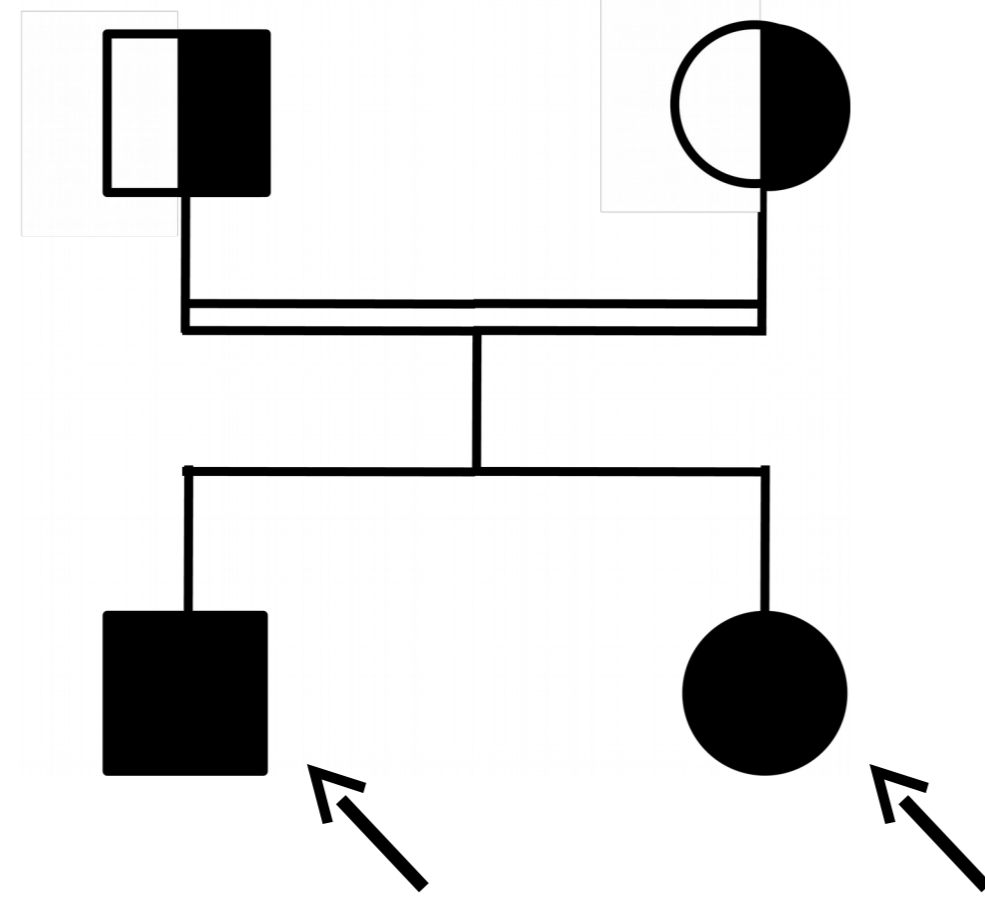
J. Bouligand^{a,b,c}, B. Francou^{a,b,c}, L. Maione^{a,f}, A. Proust^a, F. Giton^e, C. Bouvattier^d, S. Trabado^{a,b}, S. Brailly-Tabard^{a,b}, A. Guiochon-Mantel^{a,b,c}, J. Young^{b,c,f}

^a Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France ; ^b INSERM U1185-Univ Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France ; ^c Plateforme d'expertise maladies rares PARIS SUD, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France ; ^d Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France ; ^e Hôpital Henri Mondor APHP, Créteil, France ; ^f Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud (APHP), Le Kremlin Bicêtre, France.

Contexte : L'association d'une insuffisance simultanée des fonctions endocrines surrénaliennes (IS) et gonadiques (IG) avec insuffisance testiculaire (IT) ou insuffisance ovarienne (IOP) est rare. Peu de gènes ont été identifiés.

Patients: Clinique et Hormones

Famille 1
1 frère + 1 sœur atteints d'IS néonatale avec
- garçon (46,XY) IT+ micropénis
- fille (46,XX): IOP



Chez les deux:

ACTH, Rénine et LH+ FSH élevées + aldostérone, cortisol, androgènes et estrogènes quasi-indétectables (MS)

Famille 2

Hormone	valeur (normes)
ACTH (pg/ml)	44 (20-60)
Cortisol (ng/ml)	126/127, (base/ ss synacthène)
Rénine (pg/ml)	14 (3-16)
Progesterone* (P) (ng/ml)	12.5**
17OHP* (ng/ml)	6.7**
Δ4* (ng/ml)	0.27
T* (ng/ml)	0.04
E2 (pg/ml)	25.4**
SDHEA* (ng/ml)	184 (440-3890)
Δ5-PREG* (ng/ml)	1.32 (2.1-3.2)
17OH-PREG* (ng/ml)	0.41
SPREG* (ng/ml)	687 (4.4-6.3) *GCMS (Ref1) ;
LH/FSH (UI/L)	13/ 12** **femme en aménorrhée

Aménorrhée primaire
Macro-kystes ovariens
et IG+IS dissociées



Matériels et Méthodes

Séquençage Nouvelle Génération

Séquenceur MISEQ Illumina

Capture par « hybridation »

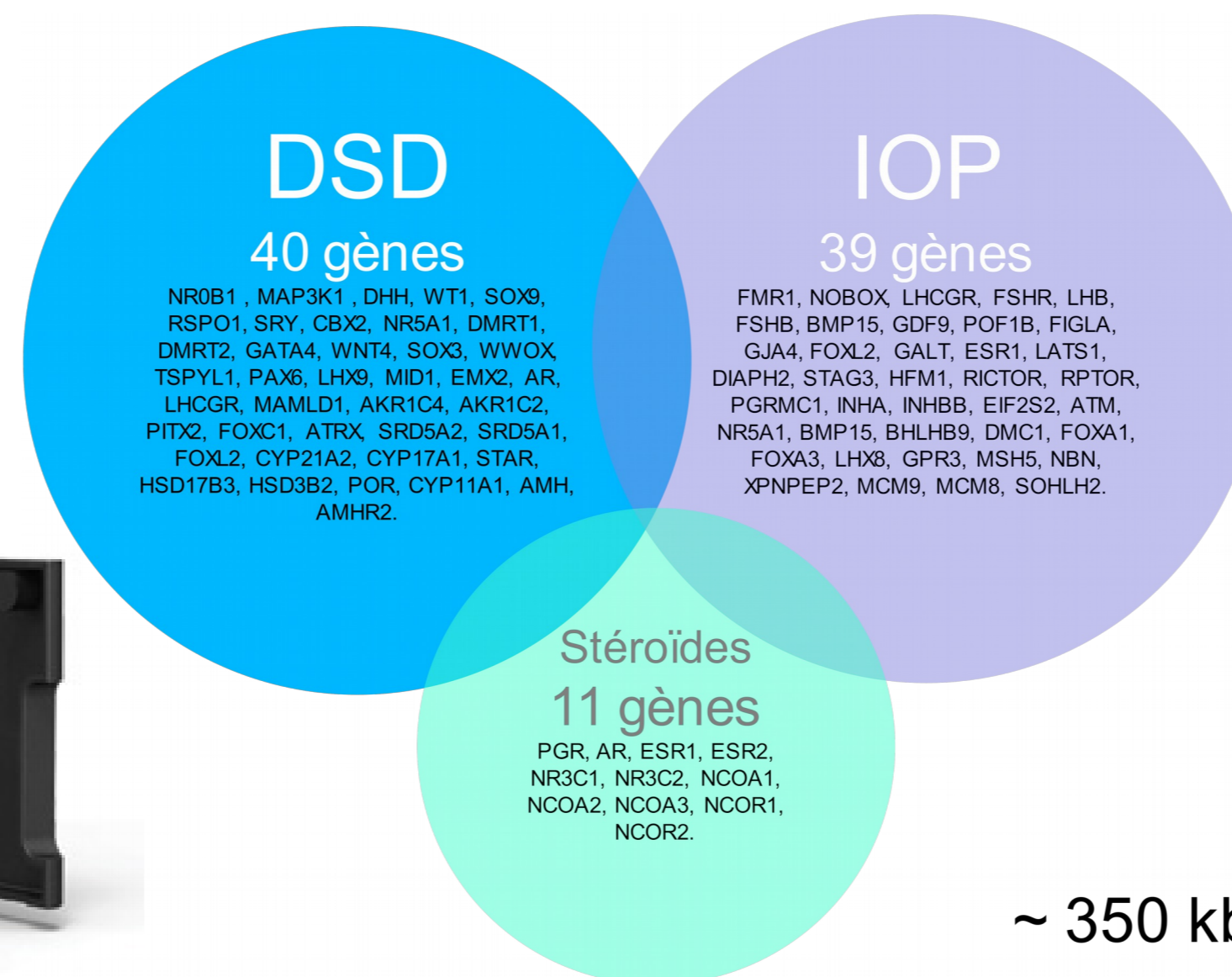
- Protocole générique HUPS

Plateforme bioinformatique

- Galaxy sur Intranet HUPS
- Méthodes du Broad Institute



Exome Ciblé : Panel « GONADES »



Stéroïdogramme par Spectrométrie de masse



GC-MS SHIMADZU

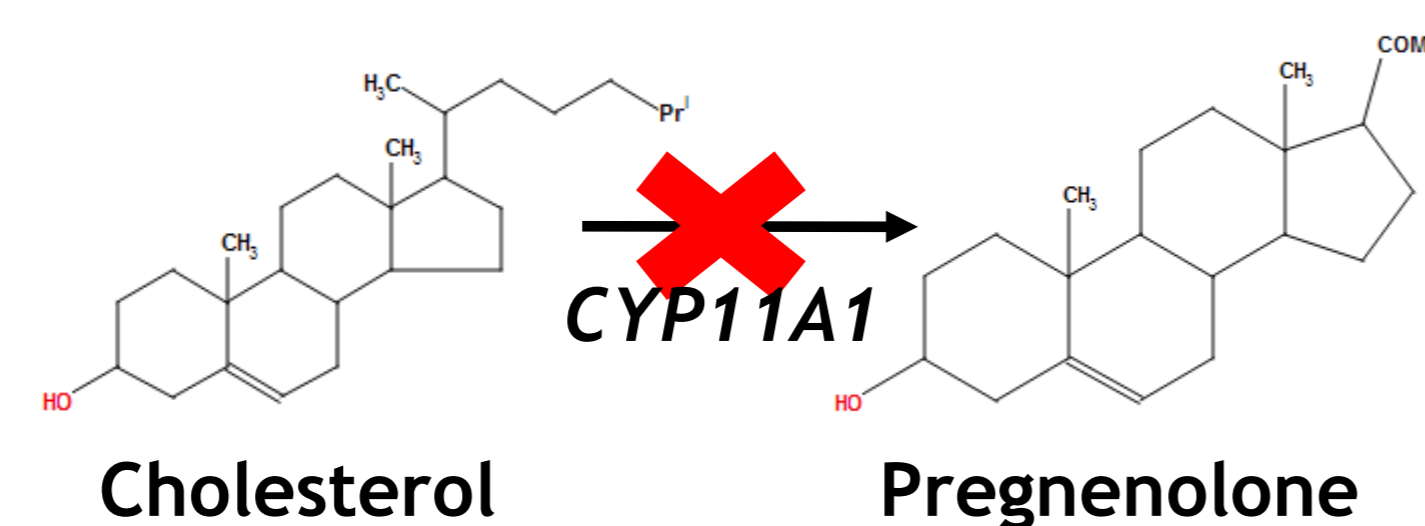
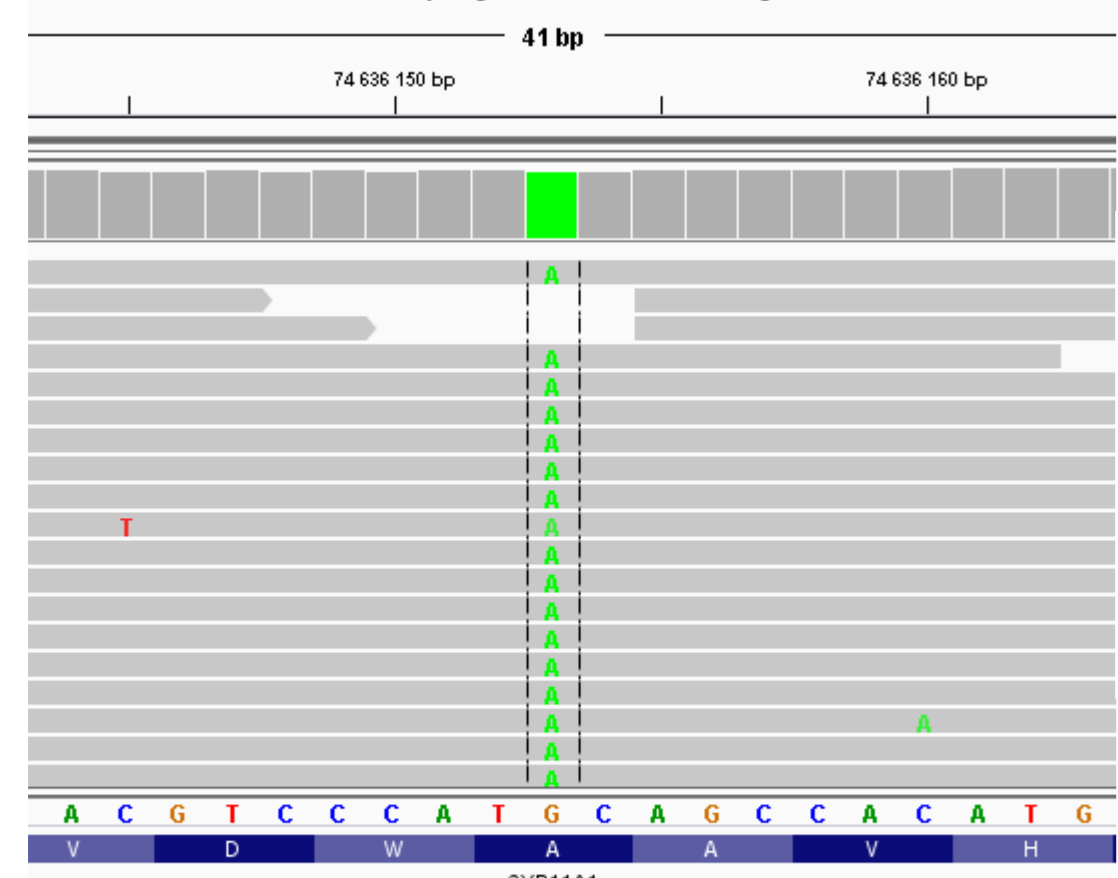


LC-MSMS WATERS

Résultats / Diagnostic étiologique

Famille 1

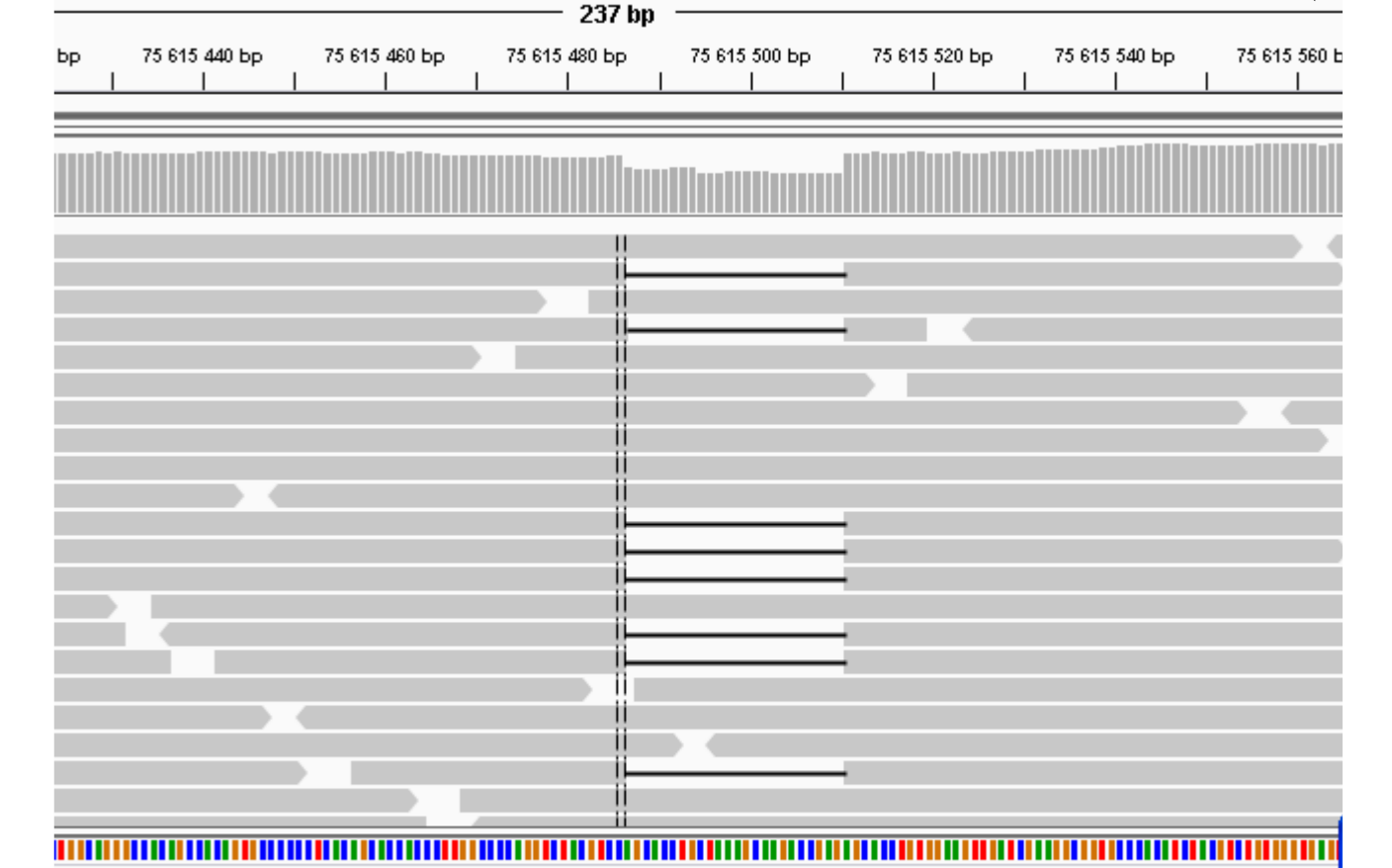
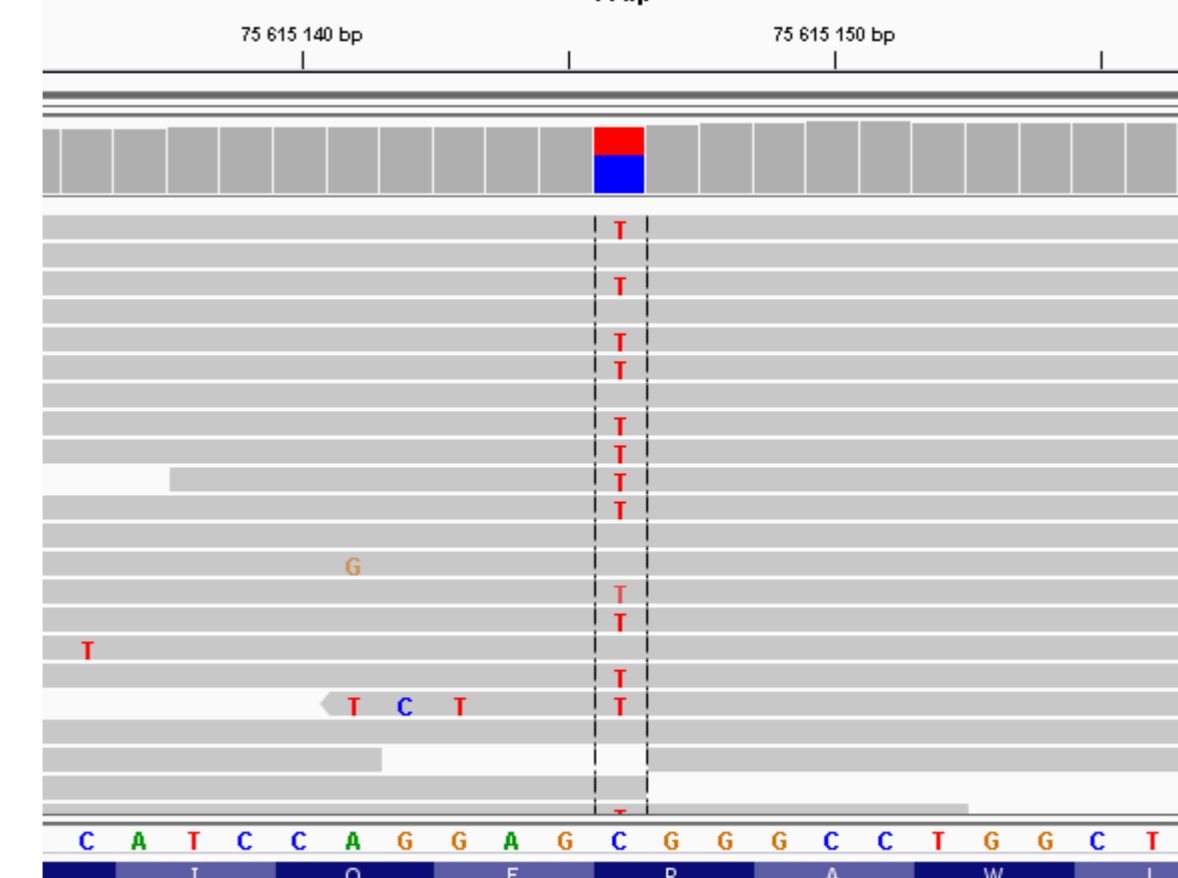
Mutation homozygote du gène *CYP11A1* codant pour le Cytochrome P450 SCC



CYP11A1 NM_000781.2 c.[806C>T];[806C>T]. p.[(Ala269Val)];[(Ala269Val)]. (Ref2)

Famille 2

2 mutations hétérozygotes composites de la Cytochrome P450 Oxidoréductase (POR)



POR NM_000941.2 c.[1648C>T];[1826_1849del], p.[(Arg550Trp)];[(?)]. (Ref3)

Conclusion

Amélioration du diagnostic étiologique des IG/IS

Grâce aux **Exomes ciblés (EC) par Séquençage Nouvelle Génération (NGS)**, aidée de la **Chromatographie en phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse (GC-MS)**, des cas associant IG/IS d'origine indéterminée ont pu être résolus très tardivement à l'âge adulte.

Ces **deux technologies complémentaires** permettent donc d'éclaircir des situations où il existe une errance diagnostique qui empêche une prise en charge et un conseil génétique adaptés.

Références

- 1) Giton et al., J Clin Endocrinol Metab.100(2):E292-6, 2015.
- 2) Tee MK et al., J Clin Endocrinol Metab. 98(2):713-20, 2013.
- 3) Krone N et al., J Clin Endocrinol Metab. 97(2):E257-67, 2012.

