

# Etude multicentrique belge chez 56 patients avec hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) : caractérisation des anomalies génétiques et cérébrales.



Valdes-Socin H, Libioule C, Harvengt J., Pintiaux A, Jonas C, Parent AS, Geenen V, Corman V, Debray FG., Dideberg V., T'Sjoen G, De Leerner A, Beckers D, Destree A, Roland D, Lederer D, Boscolo M, Burlacu C, Vroonen L., Bours V., Maifer D et Beckers A.

P 009

1-CHU de Liège, Liège, Belgique, 2-CHU Gand, Belgique 3-Université libre de Bruxelles, Belgique 4-Cliniques Saint Luc (UCL), Belgique, 5-UZ Leuven 6-CHC, Belgique 6-Génétique,Gosselies 7-Génétique, Namur, Belgique.  
\* hg.valdessoan@chu.ulg.ac.be

## OBJECTIFS

L'hypogonadisme hypogonadotrope congénital (HHC) est un syndrome pouvant combiner des anomalies reproductives et cérébrales. Nous présentons la première étude multicentrique belge chez 56 patients avec HCC avec comme objectifs de préciser les aspects génétiques et cérébraux.

## METHODES:

La série est étudiée avec un panel de 16 gènes associés à HHC, incluant: KAL1,FGFR1,PROKR2,PROK2,CHD7,FGF8,KISS1,KISS1R,TAC3,TACR3,GNRHR,GNRH1,NELF,WDR11, HS6ST1,SEMA3A, par NSG (MiSeq®, Illumina) et par séquençage direct (xGenLockdown Probes (IDT)). Une IRM cérébrale est réalisée chaque fois que possible.

## RESULTATS

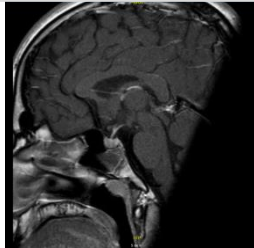
La cohorte comprend 56 patients (48H/8F) appartenant à 47 familles. Nous avons identifié par olfactométrie 47 nIHH (*normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*) et 9 KS (*Kallmann Syndrome*). Nous avons objectivé 14 nouveaux variants (class3 à 5) dans les gènes suivants: TAC3 : (c.238+1 G>A, c.170C>T, p.Ala57Val ,TACR3:c.568C>G,p.Pro190Ala,FGFR1:(c.169C>A,p.Leu57Met,c.937,1234C>T,c.2292+3A>G,c.1663+1G>A,c.1025T>A, p/Leu342\*,c.1664-2A>T), CDH7 :(c.7212\_7214 del,p.Arg2405del), ( c.5261\_5263del, p.Gly1754del )(c.7357A>G, p.Ser2453Gly), KISS1R : (c.502G>A, p.Val168Ile) et une délétion de KISSR. Trois patients présentaient une oligogénicité.

### Etudes par RMN cérébrale

Pas de RMN= 24

RMN Normale= 21

RMN anormale= 11

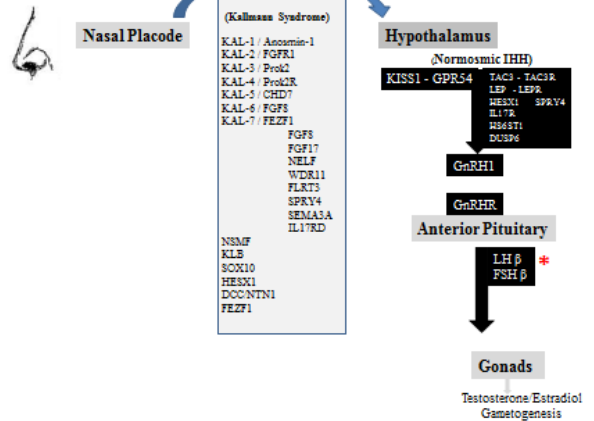


Hypoplasie antérieure hypophysaire n=3

Kyste de la Poche de Rathke n=1

Malformation Chiari type 1 n=3

### Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism \*



**ETUDES RADIOLOGIQUES:** Chez les 32 patients ayant bénéficié d'une RMN cérébrale, 21 patients ne présentaient pas d'anomalies, mais 11 patients avaient une anomalie structurale cérébrale : malformation de Chiari type 1 (CM1) (n=3), hypoplasie hypophysaire antérieure (n=3), Kyste de Rathke (n=1), dysplasie septo-optique (n=2), hydrocéphalie (n=1) et kyste arachnoïdien (n=1).

## CONCLUSIONS:

Les patients avec HHC peuvent présenter des anomalies neuro développementales, qu'il faut rechercher activement par imagerie. L'association syndromique de HHC et CM1 est intrigante : nous rapportons deux cas associés à une mutation FGFR1 (dont une non décrite). Nous décrivons, pour la première fois, 14 nouveaux variants associés à HHC incluant les gènes : TAC3, TACR3, FGFR1, CDH7 et KISS1R.

### Références

- Valdes-Socin & al. New England Journal of Medicine 2004
- Valdes-Socin & al. J Clin Endocrinol Metabol 2009
- \*Valdes-Socin & al Frontiers in Endocrinology 2014