

Case report

Association caryotype 47XYY et déficit en 5 alpha réductase révélée par un micropénis: à propos d'un cas et revue de la littérature



Association between karyotype 47XYY and 5-alpha reductase deficiency revealed by micropenis: about a case and literature review

Nestor Ghislain Andzouana Mbamognoua^{1,8}, Fatima Aziouaz¹, Suzanne Matali¹, Hanane El Ouahabi¹, Farida Ajdi^{1,2}

¹Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques, CHU Hassan II de Fès, Fès, Maroc, ²Équipe Sciences des Médicaments-Centre Médical de Recherche Biomédicale et Translationnelle, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès, Fès, Maroc

⁸Auteur correspondant: Nestor Ghislain Andzouana Mbamognoua, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques, CHU Hassan II de Fès, Fès, Maroc

Mots clés: Caryotype 47XYY, déficit en 5 alpha réductase, micropénis, dihydrotestostérone (DHT)

Domain: Clinical medicine

Received: 17 Oct 2015 - Accepted: 09 Mar 2016 - Published: 01 Jun 2020

Résumé

Les sujets 47XYY ont souvent un fonctionnement gonadotrope normal, l'association à un déficit en 5alpha réductase chez ces sujets est rare ; la présentation clinique classique des déficits en 5 alpha réductase est un pseudohermaphrodisme masculin, rarement un micropénis comme mode de révélation. Le traitement par énanthate de testostérone du micropénis ne donne pas de bons résultats dans les déficits en 5alpha réductase, la dihydrotestostérone(DHT) à une efficacité prouvée dans ce cas. Nous rapportons l'observation d'un patient de 17 ans, référé dans notre formation pour la prise en charge d'un micropénis ne répondant pas aux 2 cures à base d'énanthate de testostérone. Le bilan notait une testostérone normale, des gonadotrophines à la limite supérieure de la normale, une DHT basse, avec augmentation du rapport testostérone/DHT > 20.caryotype 47XYY. Le déficit en 5 alpha réductase chez ces sujets pose la problématique d'une simple coïncidence, ou d'un lien effectif.

Case report | Volume 36, Article 48, 01 Jun 2020 | 10.11604/pamj.2020.36.48.8209

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/36/48/full/>

© Nestor Ghislain Andzouana Mbamognoua et al. Pan African Medical Journal (ISSN: 1937-8688). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution International 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Subjects with 47XYY often have normal amounts of gonadotropin-releasing hormone. In these subjects the association between 47XYY and 5-alpha reductase deficiency is rare. The common clinical manifestation of 5-alpha reductase deficiency is male pseudohermaphroditism, rarely it has been revealed by micropenis. Testosterone enanthate does not give good results in patients with 5-alpha reductase deficiency; dihydrotestosterone (DHT) has proven effectiveness in these cases. We report the case of a 17-year old patient, referred to our Hospital with micropenis. The patient didn't respond to two enanthate testosterone therapies. Assessment showed normal testosterone levels, amounts of gonadotropin-releasing hormone at the upper limit of normal, low DHT, elevated testosterone/DHT ratio >20, karyotype 47 XYY. This study highlights that 5-alpha reductase deficiency in these subjects raises the issue of simple coincidence or effective link.

Key words: Karyotype 47XYY, 5-alpha reductase deficiency, micropenis, dihydrotestosterone (DHT)

Introduction

La formule chromosomique 47XYY est une anomalie rare, représentant 1/1000 naissances masculines [1, 2]. Elle se définit par la présence d'un chromosome Y supplémentaire au sein d'un caryotype masculin. Des cas d'épilepsie, de troubles de comportement et d'apprentissage ont été rapportés chez les sujets 47XYY [3], d'autres encore n'ont aucune anomalie décelée rendant le diagnostic difficile. La présence de ce chromosome Y supplémentaire est due à une défaillance de la division cellulaire de la mitose postzygotique dans le développement embryonnaire précoce ou à une non-disjonction paternelle à la méiose II [4,5]. Le micropénis défini par une verge de taille réduite, plus petit que 2.5 déviation standard (DS) en dessous de la moyenne, avec une incidence de 1,5 sur 10 000 garçons nés entre 1997 et 2000 aux USA [5, 6], constitue une circonstance de découverte fréquente des hypogonadismes centraux et périphériques en particulier des anomalies chromosomiques telles que le syndrome de Klinefelter (47XXY), d'un défaut d'action de la testostérone entre autre par déficit en 5 alpha réductase. Le tableau typique du déficit en 5 alpha réductase est un pseudohermaphrodisme masculin (DSD XY), avec un phénotype féminin, rarement un micropénis isolé. L'association d'un caryotype 47XYY et d'un micropénis a été décrite par quelques auteurs [2], la singularité de cette association repose sur le fait que sujets porteurs de caryotype 47XYY ont souvent un fonctionnement gonadotrope normal. L'association à un déficit en 5 alpha réductase est peu décrite. Nous rapportons à travers notre patient, la particularité de la présentation clinique de ce déficit en 5 alpha réductase, et l'association peu fréquente à une anomalie chromosomique 47XYY.

Patient et observation

Il s'agit d'un patient de 17 ans, de milieu social défavorisé, aux antécédents de retard des acquisitions motrices dans son enfance, suivi en dermatologie pour une insensibilité à la douleur, des ulcérations secondaires aux automutilations et un pemphigus vulgaire, puis par un endocrinologue privé à l'âge de 14 ans pour verge de petite taille ayant bénéficié de 2 cures de micropénis à base d'énanthate de testostérone à dose correcte par voie intra musculaire sans amélioration significative de la taille de la verge (gain d'1cm), ni d'érection; le patient a été adressé dans notre formation à l'âge de 17 ans. A l'examen clinique, on notait une absence de retard staturo-pondéral, un micropénis à 3.5cm < -2.5DS (Figure 1), une gynécomastie bilatérale stade 2 (Figure 2), sans écoulement mamelonnaire, testicules à 3.5cm (stade 3 de Tanner), pilosité pubienne stade 2 de Tanner. L'exploration des fonctions hépatique et rénale était normale. Le bilan hormonal notait un taux de testostérone totale normal à 5.80ng/ml, les gonadotrophines étaient à la limite supérieure de la normale: FSH = 6.22mUI/ml (0.5-5.3), LH = 5.86mUI/ml (2.6 - 6.2), un taux de prolactine = 13.54ng/ml, l'œstradiol < 10pg/ml, les autres axes endocriniens hypophysaires étaient normaux. Le caryotype est 47XYY. Le dosage de la dihydrotestostérone plasmatique(DHT) concomitamment à celui de la testostérone totale, note une valeur basse de la DHT=0.20ng/ml (0.33-1.20) avec un rapport testostérone/DHT = 29 (> 20) permettant de poser le diagnostic de déficit en 5 alpha réductase. Les échographies testiculaire et abdominale étaient normales. L'étude génétique a été réalisée. Un traitement à base de dihydrotestostérone à application locale a été proposé pour le micropénis et pour la gynécomastie, la condition sociale n'a pas permis au patient de s'en procurer.

Discussion

Le déficit en 5-alpha réductase est une pathologie rare entraînant chez les patients un pseudo-hermaphrodisme masculin, défini par une différenciation incomplète des organes génitaux chez un patient de caryotype XY [7]. Cette enzyme catalyse la conversion de testostérone (T) en dihydro-testostérone (DHT), hormone indispensable à la différenciation masculine des organes génitaux externes et au développement du tractus uro-génital masculin [8]. La 5-alpha-réductase est codée par le gène SRD5A2. Plusieurs mutations du gène SRD5A2 ont été rapportées responsables du déficit en 5 alpha réductase, situées dans l'ensemble des 5 exons de ce gène localisé en 2p23. Il s'agit en majorité de substitutions d'acides aminés, mais également de délétions, de mutations non-sens [7,9,10]. Sa présentation clinique la plus classique est un pseudohermaphrodisme masculin avec un phénotype féminin à la naissance et une virilisation en période pubertaire [10,11]; notre patient présente un phénotype masculin avec un micropénis et une gynécomastie, qui sont des manifestations, certes décrites du déficit en 5 alpha réductase [12], mais peu fréquentes. Le diagnostic de déficit en 5 alpha réductase est posé devant l'élévation du rapport testostérone/DHT (>20) comme rapporté par de nombreux auteurs [7-12], ce qui est le cas chez notre patient qui avait un rapport testostérone/DHT = 23; cependant le phénotype masculin pourrait s'expliquer par un déficit probablement partiel en 5 alpha réductase. L'étude génétique à la recherche d'une mutation du gène SRD5A2 a été réalisée permettant de confirmer le diagnostic de déficit en 5 alpha réductase chez notre patient. Le caryotype réalisé devant un micropénis associé à une gynécomastie, à la recherche d'une dysgénésie gonadique en particulier le syndrome de klinefelter (47XXY), a révélé chez notre patient un caryotype 47XYY, dans lequel le fonctionnement gonadotrope est le plus souvent normal. La problématique d'une relation de causalité entre le caryotype 47XYY et le déficit en 5 alpha réductase, ou d'une simple coïncidence se posait chez notre patient. De nombreux troubles ont été décrits chez les sujets 47XYY, notamment des troubles moteurs et du comportement retrouvés chez notre patient ont été rapportés dans la littérature [2]. L'étude de la variation neuroanatomique dans 47XYY a montré une augmentation de volume de matière cérébrale, responsable de la fréquence accrue de l'autisme, des troubles du langage avec comme substratum anatomique la réduction de la substance blanche dans le 47XYY [13, 14]. Notre patient ne présentait pas ces anomalies. Des troubles du développement sexuel à type d'hypospadias, de micropénis, d'ectopies testiculaires, associés à un hypertélorisme ont été décrits dans de rares cas.

Le mécanisme, non communément admis, serait l'excès de gènes en raison du supplément de chromosome Y qui pourrait affecter le développement sexuel [15], parce qu'il existe contrairement des sujets 47XYY qui ont un fonctionnement gonadotrope normal, par conséquent une puberté normale. Cet excès de copies de gènes dans le bras long du chromosome Y, des microdélétions Yq sont incriminés dans la survenue de l'infertilité chez les sujets 47XYY, par oligospermie avec des testicules atrophiques [1, 15, 16]. Le profil biologique souvent retrouvé est une baisse de l'inhibine B avec un taux de FSH élevé [15]. Chez notre patient l'absence de réponse à la testostérone exogène, notamment l'absence d'érection spontanée ou après traitement, n'a pas permis la réalisation d'un spermogramme. Le dosage d'inhibine B n'a pu être réalisé faute de moyens financiers. Cependant notre patient avait un taux de FSH élevé laissant supposer une atteinte simultanée de la fonction exocrine du testicule, qui pourrait engager ainsi le pronostic de la fertilité chez notre patient. L'administration de la testostérone sous forme d'énanthate de testostérone en intra musculaire(IM), ou percutanée pendant l'enfance et l'adolescence constitue un traitement efficace du micropénis. Plusieurs protocoles ont été proposés [17, 18] avec des disparités sur les doses, la voie d'administration ou la durée du traitement; Guthrie *et al.* [17] ont proposé une dose de 25 mg d'énanthate de testostérone en IM administrée toutes les trois semaines pendant trois mois., cependant ces études rapportent toutes, une augmentation de la taille de verge sous testostérone exogène. La réponse au traitement par testostérone est considérée comme favorable par certains auteurs, s'il y a une augmentation de 100% de la taille de la verge [19] ou un gain de 3.5cm par d'autres auteurs [18]. Notre patient ne répondait pas au traitement par énanthate de testostérone, correspondant au profil des patients ayant un déficit en 5 alpha réductase. Pour ce type de patient l'application de topique 5-alpha dihydrotestostérone (DHT) Gel au niveau de la région péri scrotale, trois fois par jour pendant 5 semaines s'accompagne d'une augmentation de la taille de la verge par amélioration des taux sériques de DHT. Chez notre patient, l'incertitude sur l'efficacité du traitement demeurait du fait du diagnostic tardif du déficit en 5 alpha réductase, à l'orée de période d'âge adulte où l'efficacité du traitement médical demeure incertaine du fait de la diminution physiologique des récepteurs aux androgènes (testostérone et DHT), la chirurgie de reconstruction pénienne pourrait s'avérer utile comme autre recours thérapeutique [20]. L'administration de la DHT chez notre patient a permis une augmentation de la taille de la verge à 6cm au bout d'un mois de traitement par DHT.

Conclusion

Le micropénis est source d'un retentissement psychologique important; il peut être dû à un déficit en 5 alpha réductase, dont le traitement repose sur la DHT. Les anomalies génitales retrouvées chez les patients 47XYY ouvrent la porte d'une recherche permettant une explication précise, tant l'hypothèse de la multiplicité des gènes ne se vérifie pas chez ces patients 47XYY ayant un fonctionnement gonadique normal.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Ils déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Figures

Figure 1: aspect du micropénis à 3.5cm < -2.5DS, chez le patient 47XYY

Figure 2: aspect de la gynécomastie bilatérale stade 2, chez le patient 47XYY

Références

1. Kim IW, Khadiilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES. 47,XYY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol.* 2013;15(4):188-96. PubMed | Google Scholar
2. Latrech H, Skikar I, Gharbi MEH, Chraïbi A, Gaouzi A. Disorder of Sexual Development and Congenital Heart Defect in 47XYY: Clinical Disorder or Coincidence? *Case Rep Endocrinol.* 2015;2015:80216. Google Scholar

3. Iyer RS, Thanikasalam null, Krishnan M. Migrating partial seizures in infancy and 47XYY syndrome: Cause or coincidence? *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014;2:43-5. Google Scholar
4. Moretti E, Anichini C, Sartini B, Collodel G. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in an infertile 47, XYY man. *Andrologia.* 2007 Dec;39(6):229-3. PubMed | Google Scholar
5. Hatipoglu N, Kurtoglu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):217-23. PubMed | Google Scholar
6. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 2):1573-. PubMed | Google Scholar
7. Imperato-McGinley J, Gautier T, Pichardo M, Shackleton C. The diagnosis of 5 alpha-reductase deficiency in infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Dec;63(6):1313-8. PubMed | Google Scholar
8. Wisniewski AB. Gender Development in 46,XY DSD: Influences of chromosomes, hormones, and interactions with parents and Healthcare Professionals. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:834967. PubMed | Google Scholar
9. Sasaki G, Ogata T, Ishii T, Kosaki K, Sato S, Homma K *et al.* Micropenis and the 5 alpha-reductase-2 (SRD5A2) gene: mutation and V89L polymorphism analysis in 81 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3431-6. PubMed | Google Scholar
10. Walter KN, Kienzle FB, Frankenschmidt A, Hiort O, Wudy SA, Van der Werf-Grohmann N *et al.* Difficulties in diagnosis and treatment of 5alpha-reductase type 2 deficiency in a newborn with 46,XY DSD. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(1):67-71. PubMed | Google Scholar
11. Odame I, Donaldson MD, Wallace AM, Cochran W, Smith PJ. Early diagnosis and management of 5 alpha-reductase deficiency. *Arch Dis Child.* 1992 Jun;67(6):720-3. PubMed | Google Scholar

12. Bhangoo A, Paris F, Philibert P, Audran F, Ten S, Sultan C. Isolated micropenis reveals partial androgen insensitivity syndrome confirmed by molecular analysis. *Asian J Androl*. 2010 Jul;12(4):561-6. PubMed | Google Scholar
13. Warwick MM, Doody GA, Lawrie SM, Kestelman JN, Best JJ, Johnstone EC. Volumetric magnetic resonance imaging study of the brain in subjects with sex chromosome aneuploidies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999 May;66(5):628-32. PubMed | Google Scholar
14. Shen D, Liu D, Liu H, Clasen L, Giedd J, Davatzikos C. Automated morphometric study of brain variation in XXY males. *Neuroimage*. 2004 Oct;23(2):648-53. PubMed | Google Scholar
15. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N *et al*. 47,XXX syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1085-94. PubMed | Google Scholar
16. Maciel-Guerra AT, Paulo JD, Santos AP, Guaragna-Filho G, Andrade JGR, Siviero-Miachon AA *et al*. The use of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of hidden mosaicism: apropos of three cases of sex chromosome anomalies. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Nov;56(8):545-51. PubMed | Google Scholar
17. Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J Pediatr*. 1973 Aug;83(2):247-52. PubMed | Google Scholar
18. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Galifer RB. Ambiguous genitalia in the newborn. *Semin Reprod Med*. 2002 Aug;20(3):181-8. PubMed | Google Scholar
19. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4905-7. PubMed | Google Scholar
20. Borsellino A, Spagnoli A, Vallasciani S, Martini L, Ferro F. Surgical approach to concealed penis: technical refinements and outcome. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1195-8. PubMed | Google Scholar



Figure 1: aspect du micropénis à 3.5cm < -2.5DS, chez le patient 47XY



Figure 2: aspect de la gynécomastie bilatérale stade 2, chez le patient 47XY