

## A PROPOS DE TROIS CAS DE SYNDROME DE TURNER

Par E. H. SIDIBE (1), M. F. NDIAYE (1), A. M. SOW (1), M. DIOP (2) (3)

### About three cases of Turner's syndrome.

**Summary:** The authors report 3 cases of Turner's syndrome. These rare observations in Africans are the opportunity to give clinical and cytogenetic characteristics of Turner's syndrome. The importance of molecular biology in this disease is emphasized. All this because consensus about diagnostic and therapeutic recommendations are projected.

**Résumé :** Les auteurs rapportent 3 cas de syndrome de Turner. Ces rares observations africaines sont l'occasion du rappel des caractéristiques cliniques, cytogénétiques du syndrome de Turner. L'intérêt de la biologie moléculaire dans cette affection est souligné. Ceci d'autant que se dessinent des consensus pour les recommandations diagnostiques et thérapeutiques.

### INTRODUCTION

Le syndrome de Turner se définit par l'association d'un syndrome dysmorphique et malformatif (petite taille et dysgénésie gonadique) chez des sujets de phénotype féminin et ayant une absence complète ou partielle d'un des deux chromosomes X, dans la totalité ou une partie des clones cellulaires. Cette dysgénésie par indifférenciation gonadique comporte de nombreuses formes cliniques et variantes cytogénétiques (1, 12). En Afrique sub-saharienne, nous n'avons colligé dans les bases de données Medline et Pascal que 3 cas de mosaïque : un cas chez un Malgache (1, 11) et 2 cas chez des Sénégalais. Cette rareté relative des cas nous a amenés à rapporter trois cas de syndrome de Turner typique dépistés à l'âge adulte.

### OBSERVATIONS

*Cas n° 1.* — Mlle Mam. Nar. N., 23 ans, consulte pour aménorrhée, petite taille et absence de développement des seins et de la pilosité axillaire. L'aménorrhée primaire ne s'accompagne pas de douleur hypogastrique.

A l'examen clinique, le poids est de 30,7 kg pour 1,40 m; la TA à 15/9, le pouls à 80/mn. La patiente est en bon état général, de petite taille mais sans malformation visible

et de morphotype féminin (biacromial 35 cm; bitrochantérien 44 cm); la pilosité pubienne est présente, le clitoris n'est pas hypertrophié; le méat urinaire est bien distinct de l'orifice vaginal. Le test chromatinien de Barr est négatif. Le caryotype découvre une monosomie X0.

*Cas n° 2.* — Mlle Ndic. N., 25 ans, élève, consulte pour retard pubertaire. Ce retard n'est pas remarqué par la famille et n'a pas intéressé la patiente. Ce n'est que tardivement que l'entourage en fait la découverte. En fait, la fille a 25 ans et a toujours un aspect infantile sans développement des organes génitaux externes ni des seins. La patiente n'a jamais eu ses règles. Le développement intellectuel est passable.

A l'examen physique, le poids est à 43,6 kg pour 1,47 m; la TA à 14/9; le pouls à 100/mn. Il existe un nanisme harmonieux avec des muscles bien développés aux membres supérieurs et inférieurs. Le morphotype est féminin; il n'y a pas de poussée mammaire; la pilosité axillaire est absente; la pilosité pubienne est peu fournie; le clitoris est absent (patiente excisée depuis l'enfance). Les 17-cétostéroïdes sont à 2,90 mg/24 h. Les 17-hydroxystéroïdes à 3,90 mg/24 h. Le test chromatinien de Barr est absent, formule chromosomique 45, X0. A l'urographie intraveineuse et à la radiographie osseuse, aucune anomalie n'est notée. En pratique, ce syndrome de Turner sans malformation somatique conduit à l'institution d'un cycle artificiel par éthinyl-œstradiol du 5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour et progestatif du 18<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour.

*Cas n° 3.* — Mme Awa V., 30 ans, consulte pour aménorrhée primaire. A l'âge de la puberté, la patiente n'a pas eu ses règles et les caractères sexuels secondaires ne sont pas apparus : pas de développement des seins; cependant, la pilosité puboaxillaire est apparue. La patiente signale une lombalgie mécanique survenant au repos sans irradiation et surtout une dyspareunie du fait du rétrécissement vaginal. A l'examen, l'état général est bon; le poids est de 41 kg pour 1,43 m. Le morphotype est féminin. Le nez est épaté, l'ensellure nasale prononcée; mais il n'y a pas d'hypertélorisme ni de malformation des mains ou des

(1) Clinique médicale II. Service de médecine interne, Centre Marc Sankale (Service du Pr A. M. Sow), CHU Dakar, BP 5062, Dakar-Fann.

(2) Laboratoire d'histo-embryologie et de cytogénétique, (Pr J. M. Afoutou).

(3) Manuscrit n° 1705. "Clinique". Accepté le 11 janvier 1996.

pieds. La pilosité puboaxillaire est pauvre; il existe des poils aux bras et aux jambes; il n'y a pas de glande mammaire. Les organes génitaux externes sont normaux mais atrophiques; la vulve, les grandes et petites lèvres sont normales. Au total, il s'agit d'un impubérisme chez une femme de 30 ans présentant un nanisme.

Les radiographies des mains, du fémur, du cou, du bassin sont normales en dehors d'une ostéoporose diffuse. Le bilan usuel (glycémie, azotémie, cholestérolémie) est normal. Le corpuscule de Barr est absent et le caryotype conclut à une monosomie 45, X0. L'urographie intraveineuse montre une bifidité pyélique gauche et une urétrocèle avec début de retentissement sur les cavités pyélocalicielles. Les gonadotrophines urinaires sont élevées à 38,8 UI/24 h (N : 2 à 10). L'étude cytologique du frottis vaginal montre la présence de récepteurs hormonaux sous éthynil-œstradiol 10 µg (une glossette par jour du 5<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour et chlormadinométhynyl œstradiol, un comprimé, du 16<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour). Un cycle artificiel est institué avec éthynil-œstradiol et progestatif.

## COMMENTAIRES

Nous avons pu rapporter 3 cas qui font partie des 6 premiers cas de syndrome de Turner observés en milieu africain. Ce dépistage s'est fait aussi à un âge relativement avancé (23, 25, 30 ans respectivement) dans nos cas. Toutefois l'affection est certainement plus fréquente qu'elle ne paraît dans les cas rapportés en Afrique du sud du Sahara.

Les manifestations cliniques du syndrome de Turner typique sont d'abord un impubérisme avec petite taille autour de 1,40 m (2). Ces deux données ont été observées constamment dans nos 3 cas. Cependant toute la très grande richesse sémiologique (2, 3) n'a pas été retrouvée dans nos 3 cas personnels. Les anomalies rénales sont très fréquentes souvent asymptomatiques (rein en fer à cheval, reins pelviens) faisant de l'échographie une règle (6) chez de tels patients. Les glandes endocrines peuvent être atteintes (goitre de type Hashimoto, diabète sucré plus fréquents chez les Turner que dans la population générale) (6).

Dans les explorations paracliniques (4, 5), les phéno-stéroïdes et le prégnandiol urinaires sont quasi-nuls; les 17-cétostéroïdes sont aux limites inférieures de la normale. A la coelioscopie supplantée par l'échographie, l'utérus et les trompes sont en place, mais il existe une aplasie gonadique bilatérale; les gonades sont remplacés par des bandelettes blanchâtres de quelques millimètres. Dans les manifestations histopathologiques, il n'existe pas de follicules primordiaux; le stroma est fait de cellules conjonctives disposées en tourbillon ou en réseau évocateur d'un parenchyme cortical d'un ovaire immature. La gonade ne comporte que la partie médullaire; la corticale avec ses composantes germinales est absente. Dans notre courte série, les ovaires n'ont pas pu être totalement explorés. Dans les manifestations cytogénétiques (7, 8) le test de Barr est absente dans 80 % des cas. Le caryotype 45, X0 explique l'indifférenciation gonadique d'une part, l'insuffisance staturale et les malformations somatiques d'autre part. Le caryotype peut ne pas être classique mais peut être de trois types :

- mosaïcisme divers dont une lignée X0, les autres pouvant être XX, XY, XXX, etc.;
- caryotype associant un X avec un chromosome sexuel de structure anormale;
- combinaison des 2 types (tableau I).

Il n'y a pas de correspondance obligatoire entre variantes cliniques et cytogénétiques. On peut considérer que la proportion des lignées cellulaires X0, XX, XXX ou X0-XY détermine le degré de différenciation sexuelle, que les bras courts de l'X et le bras de l'Y conditionnent le développement somatique.

Les progrès de la biologie moléculaire ont bouleversé la compréhension, la conception et la prise en charge du syndrome de Turner. Les études des polymorphismes de longueur des fragments de restriction remettent en cause l'existence de la monosomie du

Tab. I. — Profil du phénotype du sexe chromatinien et des gonades (adapté de M. M. Grumbach, F. A. Conte) (7).

Phénotype	Constitution du sexe chromosomique	Gonades
sexe féminin normal	46 XX	ovaires
sexe féminin avec signes de dysgénésie gonadique	45 X / 46 XX	ovaires hypoplasiques
	45 X / 46 XX / 47 XXX	ovaires hypoplasiques
syndrome de dysgénésie	46 XXp- ; XXq- ; 46 XXr- ; 46 XXqi	ovaires hypoplasiques
	45 X	stries vestigiales
sexe féminin avec signe de dysgénésie gonadique	45 X / 46 XY	testicule dysgénésique
sexe masculin pseudohermaphrodite	45 X / 47 XYY	testicules dysgénésiques
sexe masculin avec signes de dysgénésie gonadique	46 XYpi- ; 46 XYqi- ; 46 XY ; 46 XYdic ; 46 XY	testicule dysgénésique
sexe masculin normal	46 XY	testicule

chromosome X qui n'est plus observée que dans moins de 20 % des cas. La présence d'un gène (ou de gènes) dont l'anomalie entraînerait un syndrome de Turner reste d'actualité : ZFX et RPS4X (9, 10).

L'analyse de délétions du chromosome X permet de reconnaître certains gènes impliqués dans la taille définitive et la maintenance ovarienne. La recherche de matériel Y non détecté en cytogénétique est maintenant possible grâce à l'expertise du gène SRY par PCR ou d'autres marqueurs Y spécifiques : sa présence traduit l'existence de tissu testiculaire méconnu, dont on connaît le risque d'évolution vers le gonadoblastome. A ce titre, l'existence d'un gène suppresseur du développement du gonadoblastome est évoquée. La biologie moléculaire paraît actuellement représenter un outil de premier plan dans la prise en charge du syndrome de Turner. Ceci d'autant que des recommandations consensuelles diagnostiques et thérapeutiques se dessinent (10). Nous pensons que ces données doivent profiter au syndrome de Turner en Afrique et y susciter un regain d'intérêt pour cette affection.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANTHONIOZ (Ph) & SOW (A. M.). — Phénotypes turnériens : mise au point à propos de deux mosaïques X0/XX dont une à la naissance. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lgue Frse*, 1976, **21**, 165-173.
2. BROOK (C. G. D.), MURSET (G.), ZACHMANN (M.) & PRADER (A.). — Growth in children with 45, X0 Turner Syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 1974, **49**, 789-795.
3. CONTE (F. A.), GRUMBACH (M. M.) & KAPLAN (S.). — A diphasic pattern of gonadotrophin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, **40**, 670-674.
4. CONTE (F. A.), GRUMBACH (M. M.), KAPLAN (S. L.) & REITER (E. O.). — Correlation of luteinizing hormone-Releasing Factor — induced luteinizing hormone and follicle — Stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotrophin secretion in agonadal patients: Relation to the restraint of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, **50**, 163-168.
5. CURTIS (W. R. S.), WHITE (B. J.), LUCKY (A. W.), ROCHE-BENDER (N.), KNAB (D. R.) & JONHSONBAUGH (R. E.). — Gonadal dysgenesis with mosaism and a non fluorescent Y chromosome: Report of two cases with correlation of clinical, pathologic, and cytogenetic findings. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, **136**, 639-645.
6. CUTTLER (L.), VLIET (G. V.), CONTE (F. A.), KAPLAN (S. L.) & GRUMBACH (M. M.). — Somatomedin C. Levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age — Matched normal females and effects of estrogen replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, **60**, 1087-1092.
7. GRUMBACH (M. M.) & CONTE (F. A.). — Disorders of sex differentiation. In: WILSON J. D. & FOSTER D. W., *Williams text book of endocrinology*, pp. 853-951. 8th edition, W. B. Saunders, Philadelphia, 1992.
8. LIPPE (B.), GEFFNER (M. E.), DIETRICH (R. B.), BOECHAT (M.) & KANGARLOO (H.). — Renal malformations in patients with Turner syndrome: Imaging in 141 patients. *Pediatrics*, 1988, **82**, 852-856.
9. LOBACEARO (J. M.), LUMBROSO (S.), BELON (C.), CHEVALIER (C.), DUMAS (R.) & SULTAN (C.). — Syndrome de Turner et biologie moléculaire. *Rev. Franc. Endocrinol. Clin.*, 1993, **34**, 183-193.
10. ROSENFELD (R. G.), TESCH (L. G.), RODRIGUEZ-RIGAU (L. J.), MCCAULEY (E.), ALBERTSSON-WIKLAND (K.), ASC (R.), CARA (J.), CONTE (F.), HALL (J. C.), LIPPE (B.), NAGEL (T. C.), NEELY (E. K.), PAGE (D. C.), RANKE (M.), SAENGER (P.), WATKINS (J. M.) & WILSON (D. M.). — Recommendations for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner syndrome. *The Endocrinologist*, 1994, **4**, 351-358.
11. RUMPLER (Y.), ANDRIANIAZY (A.) & ZAFY (A.). — Syndrome de Turner dû à une mosaïque 45 X0/46 XX. D. C. chez une jeune fille malgache. *Ann. Univ. Madagascar*, 1973, **16-17**, 73-79.
12. SKLAR (C. A.), KAPLAN (S. L.) & GRUMBACH (M. M.). — Evidence for dissociation between adrenarcho and gonadarche: Studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotrope deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, **51**, 548-556.