

Case report

Syndrome d'insensibilité aux androgènes et tumeur germinale: à propos d'un cas et revue de littérature



Androgen insensitivity syndrome and germ cell tumor: a case report and literature review

Mariam Haffadi^{1,&}, Mouna Bourhafour¹, Zineb Bouchbika¹, Nezha Tawfiq¹, Nadia Benchakroun¹, Hassan Jouhadi¹, Souha Sahraoui¹, Abdellatif Benider¹

¹Centre Mohammed VI pour le Traitement des Cancers, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

[&]Auteur correspondant: Mariam Haffadi, Centre Mohammed VI pour le Traitement des Cancers, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Received: 18 Dec 2019 - Accepted: 13 Feb 2020 - Published: 24 Feb 2020

Domain: Oncology, Gynecology, Urology

Mots clés: Syndrome, insensibilité, androgènes, ectopie, testicules, dégénérescence, tumeur germinale

Résumé

Le syndrome du testicule féminisant est une maladie génétique très rare, de transmission récessive liée au chromosome X, appelé actuellement syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA). Les sujets atteints sont des femmes apparemment normales, mais porteuses d'un caryotype mâle 46 XY avec des testicules ectopiques. A travers un cas d'un SIA révélé par une tumeur germinale (TG) sur testicule ectopique chez une patiente âgée de 29 ans, nous allons illustrer les particularités cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette pathologie. Le risque de dégénérescence, lié à la position ectopique des testicules, augmente avec l'âge. Les cancers les plus fréquents sont les tumeurs germinales et les tumeurs à cellules de Sertoli. Une gonadectomie bilatérale prophylactique est donc recommandée après la puberté.

Case report | Volume 2, Article 67, 24 Feb 2020 | 10.11604/pamj-cm.2020.2.67.20926

Available online at: <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/2/67/full>

© Mariam Haffadi et al PAMJ - Clinical Medicine (ISSN: 2707-2797). 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

Feminizing testicle syndrome is a very rare genetic disorder of X-linked recessive inheritance, now called Androgen Insensitivity Syndrome (AIS). The affected subjects are apparently normal women, but carrying a 46 XY male karyotype with ectopic testes. Through a case of an AIS revealed by an ectopic testicular with germ cell tumor in a 29-year-old patient, we will illustrate the clinical, pathological, and therapeutic peculiarities of this pathology. The risk of degeneration in these patients, related to the ectopic position of the testes, increases with age. The most common cancers are germ cell tumors and Sertoli cell tumors. A bilateral prophylactic gonadectomy is recommended after puberty.

Key words: Androgen insensitivity syndrome, ectopic testis, degeneration, germ cell tumor, treatment

Introduction

Les cancers testiculaires (CT) sont des cancers rares. Dans 98% des cas, sont des tumeurs germinales (TG) [1]. Le principal facteur de risque est l'ectopie testiculaire [2]. Le syndrome d'insensibilité aux androgènes (SIA) est une pathologie forte rare. C'est une anomalie du déterminisme sexuel caractérisé par l'association d'un phénotype féminin et d'un caryotype XY avec des testicules ectopiques. Le diagnostic est souvent posé tardivement après la puberté devant une aménorrhée primaire. La méconnaissance de ce diagnostic expose à un risque de dégénérescence la gonade ectopique qui augmente avec l'âge. D'où la nécessité d'une gonadectomie bilatérale prophylactique précoce. Nous rapportons le cas d'un SIA chez une patiente âgée de 29 ans révélé par une tumeur germinale sur testicule ectopique.

Patient et observation

Il s'agit d'une patiente âgée de 29 ans célibataire, déclarée fille à la naissance, opérée à l'âge de 7 ans pour une hernie inguinale droite, avec notion d'aménorrhée primaire. Pas de cas similaire dans la famille et pas de notion de consanguinité. La patiente a consulté au service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Ibn Rochd de Casablanca pour une masse abdomino-pelvienne évoluant depuis 7 mois puis elle nous a été adressée,

après une exérèse de la masse, pour la prise en charge d'une tumeur germinale sur testicule ectopique. L'examen clinique à l'admission a constaté une patiente en bon état général, plaie de laparotomie sous ombilicale est bien cicatrisée, les organes génitaux externes sont typiquement féminins sans pilosité pubienne ou axillaire avec des seins stade 2 de TANNER. (Figure 1) Avant la chirurgie de la masse tumorale, le bilan radiologique a objectivé une volumineuse masse centro-pelvienne solido-kystique hypervascularisée mesurant 126x180x100mm associée à une adénopathie métastatique latéro-aortique gauche sans individualisation de l'utérus ou des ovaires (Figure 2 A, B).

Pas de métastases à distance. Les marqueurs tumoraux ont été demandés: BHCG à 125.4mUI/ml, AFP à 3.6ng/l, LDH à 229UI/l. Le bilan hormonal sanguin était perturbé avec un taux élevé de testostérone total. L'examen génétique a montré une formule chromosomique male de type 46, XY. La patiente a bénéficié d'une exérèse de la masse tumorale avec à l'étude anatomo-pathologique et immuno-histochimique, une TGNS (séminome et yolk sac tumor) de 18.5cm de grand axe avec images d'embols vasculaires, sur testicule ectopique gauche. Les marqueurs tumoraux postopératoires se sont normalisés. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne postopératoire a objectivé des adénopathies abdominales profondes. Au terme de ce bilan, la tumeur germinale non séminomateuse est classée stade IIB de bon pronostic. La patiente a reçu trois cures de chimiothérapie (protocole BEP). Le scanner thoraco-

abdomino-pelvien réalisé à la fin de la chimiothérapie a montré la disparition des adénopathies abdominales. La patiente a été réadressée à son gynécologue pour la prise en charge du SIA. Une consultation génétique a été demandée aussi. Actuellement, la patiente est en rémission complète avec un recul de 3 ans.

Discussion

Les TGT sont des tumeurs rares. Elles représentent 98% des CT et sont réparties en séminome pur (TGS) et tumeur non séminomateuse (TGNS) dans 55 et 45% des cas respectivement [3]. Le pic d'incidence se situe entre 30 et 34 ans [4]. Les sujets atteints d'un SIA sont à risque élevé de développer un cancer testiculaire du fait de la position ectopique des testicules [5]. Le SIA ou syndrome de testicule féminisant, décrit pour la première fois par John Morris en 1953, est une entité rare; son incidence est en fait très variable, allant, selon les auteurs de 1/20000 à 1/25000 naissances. Il représente l'étiologie la plus fréquente des pseudohermaphrodismes masculins, réalisant un état intersexuel comportant des caractères phénotypiques féminins chez un sujet porteur de testicules [6,7]. C'est une pathologie récessive liée au chromosome X. La physiopathologie est liée à une mutation du récepteur aux androgènes (RA) au niveau du bras long du chromosome X (Xq11-12), ce qui entraîne l'absence de réponse des organes cibles aux androgènes [6-8]. Selon la présentation clinique, le SIA est classé en syndrome d'insensibilité complète aux androgènes (SICA) et partielle (SIPA). Le SICA, le cas de notre patiente, est caractérisé par un déficit complet de l'action des androgènes au niveau des organes cibles lié à un dysfonctionnement des RA en rapport soit avec une absence, soit à un déficit fonctionnel des RA dû à la mutation du gène RA. Un déficit en 5 alpha réductase a été accusé aussi [9]. La mutation du gène du RA est observée dans 95% des SICA [10].

Le SICA se manifeste cliniquement par un morphotype typiquement féminin, un développement mammaire +/- normal, des organes génitaux externes normaux, l'absence de pilosité axillaire et pubienne ou peu abondante, l'absence de l'utérus avec un vagin absent ou raccourci. Le diagnostic est souvent posé tardivement après la puberté devant une aménorrhée primaire, et c'est le cas de notre patiente avec l'apparition d'une masse abdomino-pelvienne. Avant la puberté, le diagnostic est rarement fait à l'occasion de l'extraction chirurgicale et de l'étude histologique des testicules après une cure d'hernie inguinale [11].

Histologiquement, le testicule du SICA est formé de tubes séminifères immatures contenant de rares cellules germinales et bordés uniquement de cellules de Sertoli. Le nombre de cellules germinales peut être normal chez les enfants de moins de cinq ans et tend à diminuer voire s'annuler avec l'âge. Dans le tissu interstitiel, il existe une hyperplasie des cellules de Leydig associée dans 70% des cas [12]. La méconnaissance de ce syndrome expose à un risque accru de cancérisation des testicules ectopiques. Ce risque est estimé à 5-10%, il est rare jusqu'à l'âge de 25 ans, puis augmente avec l'âge pour atteindre 33% après 50 ans [13]. Le SIPA comporte un risque plus élevé (15%) de développer un CT que le SICA (0,8%) [10,14]. Les tumeurs malignes les plus fréquentes sont les tumeurs de Leydig avec un pourcentage de 20% [15]. Les TG sont signalées chez 2% des patients adultes atteints de SIA, mais elles sont très rares pendant l'enfance et l'adolescence, avec une incidence signalée de seulement 0,8% [14]. Les TGS sont les plus fréquentes au cours du SICA, par rapport aux TGNS [15]. Notre patiente présente une TGNS. La prise en charge thérapeutique des TGNS survenant au cours d'un SIA est similaire à celle des TGNS chez un sujet normal. Après l'orchidectomie, pour les stades I de haut risque II et III, une chimiothérapie à base de cisplatine, etoposide et bléomycine (BEP) est indiquée. Le nombre de cure dépend du stade. Une évaluation biologique et radiologique à la fin de la chimiothérapie doit se faire. La chirurgie est indiquée devant

toute masse résiduelle ou adénopathie rétropéritonéale > 1cm [1]. Dans notre observation, la tumeur était classée stade IIB de bon pronostic. La patiente a reçu 3 cures BEP avec une réponse complète. Avec une prise en charge adaptée des tumeurs germinales, le taux de survie spécifique à 5ans est de 99% pour les stades I et 85% pour les stades métastatiques [1]. Vu le risque de transformation maligne, l'orchidectomie bilatérale préventive doit être systématique par la laparotomie ou de préférence par coelioscopie lorsque les gonades sont de localisation intra-abdominale [10]. Un soutien psychologique pourrait être également nécessaire aussi bien pour la patiente que pour sa famille surtout à l'annonce de la stérilité en évitant de révéler le sexe génétique.

Conclusion

Le SIA est une entité rare. Le risque de TGT augmente avec l'âge, d'où l'intérêt du diagnostic précoce de ce syndrome et d'une gonadectomie prophylactique. La prise en charge thérapeutique des TGNS survenant au cours d'un SIA est similaire à celle des TGNS chez un sujet normal.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit

Figures

Figure 1: la patiente de morphotype féminin normal avec absence de pilosité pubienne et axillaire

Figure 2: IRM pelvienne: A) coupe sagittale ; B) coupe frontale: volumineuse masse centro-pelvienne hyper vascularisée sans individualisation de l'utérus ou des ovaires

Références

1. Durand X, Fléchon A, Murez T, Rocher L, Camparo P, Morel-Journel N *et al.* Recommandations en oncurologie 2016-2018 du CCAFU: tumeurs germinales testiculaires. *Prog Urol.* 2016;27(Suppl 1):S147-S166. **Google Scholar**
2. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int.* 2009;104 (9 Pt B):1329-33. **PubMed | Google Scholar**
3. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol.* 2014 Jan;32(1):33.e1-6. **PubMed | Google Scholar**
4. Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G5, Villers A *et al.* Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France. *Prog Urol.* 2013;23:S57-65. **PubMed | Google Scholar**

5. Grasseti D, Giannandrea F, Paoli D, Masciandaro P, Figura V, Carlini T *et al.* Androgen receptor polymorphisms and testicular cancer risk. *Andrology*. 2015 Jan;3(1):27-33. **PubMed | Google Scholar**

6. Gîngu C, Dick A, Patrascoiu S, Domnisor L, Mihai M, Hârza M, Sinscu I. Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2014; 55(1):177-181. **PubMed | Google Scholar**

7. Zorlu F, Cengiz M, Gurkaynak M, Yildiz F, Atahan I. Seminoma arising in androgen insensitivity syndrome: a case report. *Turk J Cancer*. 2001; 31(4):168-171. **Google Scholar**

8. Oakes M, Eyvazzadeh A, Quint E, Smith Y. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008 Dec;21(6):305-10. **PubMed | Google Scholar**

9. Minto CL, Liao KL, Conway GS, Creighton SM. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 80(1):157-64. **PubMed | Google Scholar**

10. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF *et al.* Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod*. 2014; 29(7):1413-1419. **PubMed | Google Scholar**

11. Noel M, Chevenne D, Nicolas M, Rigal O, Kertsz G, Draï L. Hormone antimullérienne et testostérone. *Immunoanal Biol Spéc*. 2003;18:277-82. **Google Scholar**

12. Bel Hadj Youssef D, Kacem M, Khochtali I, Moussa A, Saidani Z, Denguezli Wet *et al.* Syndrome de résistance complète aux androgènes: nouvelle mutation chez une famille tunisienne. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008; 69(3): 218-226. **Google Scholar**

13. Karabulut N, Karabulut A, Pakdemirli E, Sabir N, Soysal SK, Soysal ME. Stromal tumor of the sex cord in a woman with testicular feminization syndrome: imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jun;178(6):1496-8. **PubMed | Google Scholar**

14. Kaprova-Pleskacova J, Stoop H, Brüggewirth H, Cools M, Wolffenbittel KP, Drop SL *et al.* Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology. *Mod Pathol*. 2014 May;27(5):721-30. **PubMed | Google Scholar**

15. Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *J Pediatr Urol*. 2017 Oct;13(5):498.e1-498. **PubMed | Google Scholar**



Figure 1: la patiente de morphotype féminin normal avec absence de pilosité pubienne et axillaire

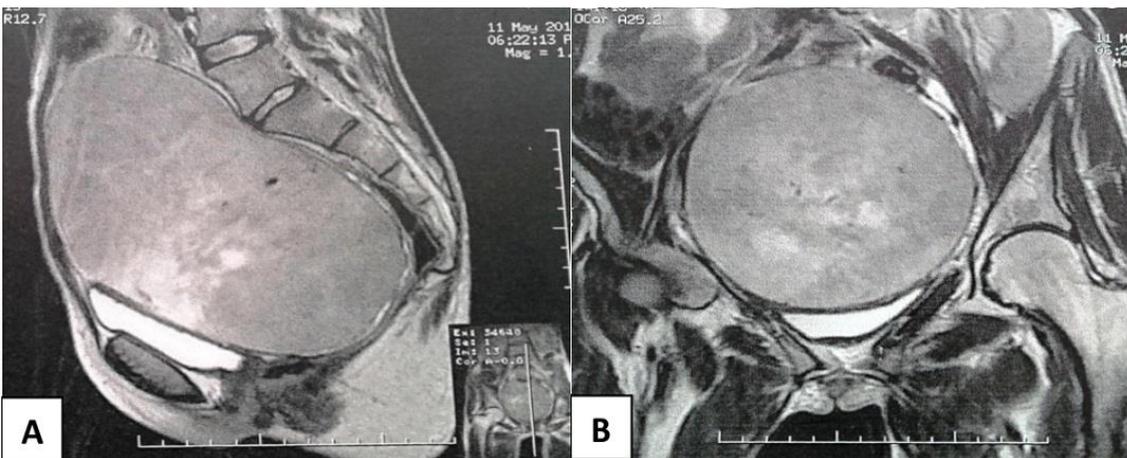


Figure 2: IRM pelvienne: A) coupe sagittale ; B) coupe frontale: volumineuse masse centro-pelvienne hyper vascularisée sans individualisation de l'utérus ou des ovaires