

Une trisomie X révélée par une aménorrhée primaire: à propos d'un cas

Dr N.Boufaïda¹, Pr H.Salhi^{1,2}, Dr S.Trhanint³, Pr L.Bouguenouch^{2,3},
Pr C.Bouchikhi^{2,4}, Pr H.El Ouahabi^{1,2}

¹(Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU Hassan II, Fès, Maroc)

²(Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Maroc)

³(Service de génétique médicale, CHU Hassan II, Fès, Maroc)

⁴(Service de gynéco-obstétrique I, CHU Hassan II, Fès, Maroc).

Corresponding Author: Dr N.Boufaïda

Résumé: La trisomie X ou 47 XXX ou syndrome de Triple X, est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome X supplémentaire chez les femmes. Il s'agit de l'anomalie chromosomique la plus répandue, survenant chez 1 femme sur 1000 naissances. Elle est due à une erreur aléatoire de non-disjonction du chromosome X, lors de la gamétogenèse. La majorité des femmes 47 XXX ont un phénotype normal et seulement quelques cas ont des manifestations cliniques et ou des malformations. Le diagnostic repose sur le caryotype. Des cas de dysgénésie ovarienne ou utérine ont été décrits dans ce syndrome, dont l'insuffisance ovarienne prématurée avait été le mode révélateur. La trisomie X révélée par une aménorrhée primaire est rare. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 21 ans, de phénotype normal, qui avait consulté pour aménorrhée primaire avec caractères sexuels secondaires développés. Le bilan étiologique était en faveur d'une trisomie X. Le bilan à la recherche d'autres malformations congénitales et de maladie auto immune était normal. La patiente a été mise sous traitement hormonal substitutif.

Mots-clé: Aménorrhée primaire, caryotype 47 XXX, malformations congénitales

Date of Submission: 10-04-2019

Date of acceptance: 26-04-2019

I. Introduction

La trisomie X ou 47 XXX ou syndrome de Triple X, est une anomalie chromosomique due à la présence d'un chromosome X supplémentaire chez les femmes [1]. Il s'agit de l'anomalie chromosomique la plus répandue, survenant chez 1 femme sur 1000 naissances [2]. Le premier cas de triple X a été publié en 1959 par Jacobs [3]. Elle est due à une erreur aléatoire de non-disjonction du chromosome X, lors de la gamétogenèse. La majorité des femmes 47 XXX ont un phénotype normal, c'est seulement dans environ 15% des cas que le diagnostic est posé devant des manifestations cliniques et ou des malformations [4]. Parmi les malformations les plus fréquemment rencontrées dans la trisomie X sont la dysplasie rénale, la dysgénésie ovarienne ou utérine, l'anomalie de la ligne blanche. Le diagnostic repose sur le caryotype [2]. L'insuffisance ovarienne prématurée se présentant par une aménorrhée secondaire a été décrite parmi les modes de révélation de la trisomie X, mais la découverte par l'aménorrhée primaire reste rare.

Nous rapportons le cas d'une trisomie X révélée par une aménorrhée primaire avec une revue de la littérature.

II. Cas Clinique

Il s'agit d'une patiente âgée de 21 ans, issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, admise dans notre service pour prise en charge d'une aménorrhée primaire. Son examen clinique trouvait une patiente en bon état général, normotendue à 110/70 mmHg, de corpulence normale avec un poids à 57kg (M), une taille à 1,70m (+1,5 DS) soit un IMC de 19 kg/m², avec des caractères sexuels secondaires stade V de Tanner sans syndrome dysmorphique associé. Le bilan biologique d'orientation étiologique réalisé trouvait un œstradiol bas à 24 pg/ml, avec FSH élevée à 85,15 mUI/ml (n= 3.03-8.08) et LH élevée à 43.60 mUI/ml (n= 2.39-6.6). Il s'agit d'un hypogonadisme hypergonadotrope. Les explorations à viser étiologique réalisées trouvaient au caryotype une formule chromosomique 47 XXX (trisomie X) (figure 1), à l'échographie et l'IRM pelvienne, la présence d'un utérus hypoplasique. Le bilan à la recherche d'autres malformations congénitales et / ou de maladie auto immune était revenu normal. Le bilan de retentissement de l'hypogonadisme était sans particularité. La patiente a été mise sous traitement hormonal substitutif à bas d'oestrogénostatif. L'évolution a été marquée par la survenue d'hémorragie de privation après 3 mois du traitement.

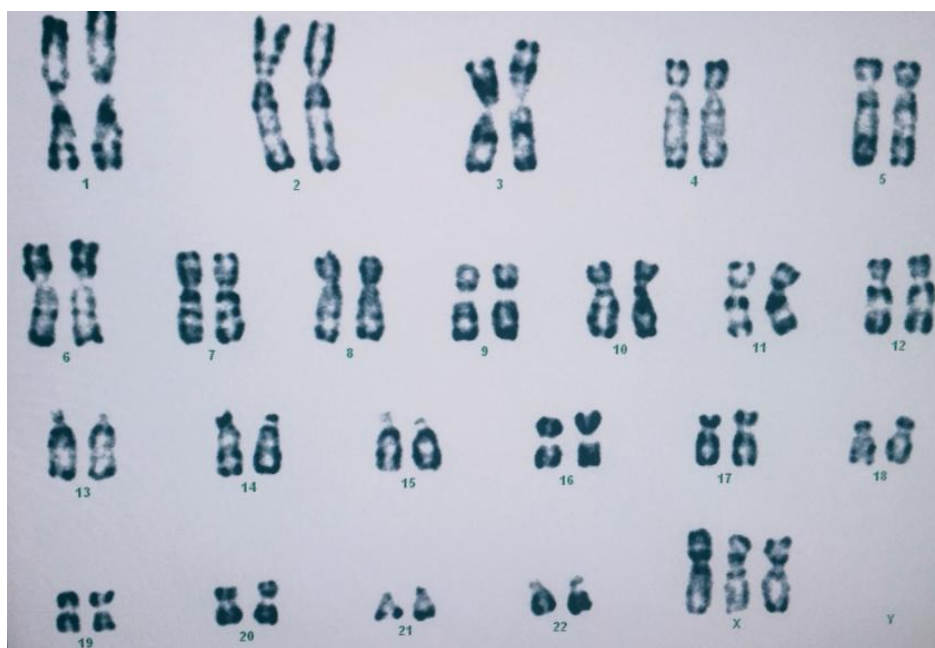


Figure 1: *Caryotype de notre patiente montrant un triple chromosome X*

III. Discussion

Le premier cas de triple X a été publié en 1959 par Jacobs de la première femme infertile [3]. Il n'existe pas de description clinique de syndrome de trisomie X avant que la technique du caryotypage ne soit disponible.

La trisomie X dans sa forme classique qui ne représente que 15 % des cas, peut avoir comme manifestation clinique, les plis épicantraux, l'hypertélorisme, la formation de fissures palpébrales ascendantes, la clinodactylie, le chevauchement des doigts, le pied plat et le pectus excavatum. Une hypotonie et une hyper extensibilité articulaire peuvent être présentes [4]. La longueur et le poids de la naissance sont généralement normaux pour l'âge gestationnel; Cependant, la taille augmente généralement au cours de la petite enfance et, à l'adolescence, la plupart des filles atteintes de trisomie X atteignent ou dépassent le 75ème percentile. Les proportions des segments corporels présentent généralement de longues jambes [5, 6], ce qui est le cas de notre patiente. Parmi les malformations congénitales les plus couramment rencontrées dans la trisomie X par rapport à la population générale ; on rencontre des anomalies génito-urinaires, allant de la dysplasie rénale, rein unique, aux malformations ovariennes et des cardiopathies congénitales ont été décrites, le plus souvent des défauts septaux auriculaires ou ventriculaires. Une diminution du volume total moyen du cerveau et la taille de l'amygdale sont retrouvés dans le groupe de la trisomie X par rapport aux témoins ; des anomalies focales de la substance blanche de signification inconnue ont également été décrites [7].

Les troubles épileptiques et les anomalies électroencéphalographiques dans la trisomie X sont rapportés dans certaines études [4]. Les problèmes gastro-intestinaux, y compris la constipation et les douleurs abdominales, sont des problèmes couramment signalés, ainsi que des taux plus élevés d'anomalies thyroïdiennes [4]. Parmi toutes ces malformations rapportées par la littérature, le bilan des malformations chez notre patiente était négatif.

Le diagnostic peut se faire en prénatal par amniocentèse devant un âge maternel avancé ou devant des signes indirects sur l'échographie obstétricale notamment la présence d'un hydramnios ou de malformations. [8,9].

Le diagnostic en post natale se fait suite à la détection de diverses anomalies congénitales, principalement de l'appareil génito-urinaire, voies génitales ambiguës, dysgénésie ovarienne, exstrophie du cloaque ou une agénésie rénale [9, 10,11]

A l'âge de 2 ans, les patientes atteintes de trisomie X peuvent avoir des retards de langage et de parole et donc le recours à un orthophoniste est souvent nécessaire. A l'âge scolaire, le trouble de langage et de concentration peut persister avec notion d'échec scolaire. Une augmentation des taux d'anxiété, de faible estime de soi, de dépression, dysthymie, timidité, trouble de l'adaptation, troubles de l'humeur, et d'autres troubles psychiatriques ont été décrits chez les femmes atteintes de trisomie X. [8]

La puberté et le développement sexuel sont habituellement normaux dans la trisomie X; cependant, des cas de dysgénésie ovarienne ou utérine ont été décrits chez des adolescentes et jeunes adultes atteints de trisomie X [12]. Le mode de découverte dans la plus part des cas de ces femmes était une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), se présentant dans un tableau clinique d'aménorrhée secondaire dont les résultats du bilan endocrinien montrait un hypogonadisme hypergonadotrope [13]. Pour la particularité de notre patiente elle avait eu un développement des caractères sexuels secondaires normal, mais avec une aménorrhée primaire. Cependant dans une étude comparant les patientes avec trisomie X et cas témoin montrait une augmentation des valeurs de base et maximale de FSH et de LH chez les trisomies X par rapport aux sujets témoins. La moyenne d'estradiol était significativement inférieure à celui des sujets témoins. Or, les patients ayant un triple X ont présenté une réduction des taux de DHEAS et des taux d'inhibine B par rapport aux sujets témoins. Enfin, chez les patientes ayant un triple X, le volume ovarien était significativement réduit par rapport aux sujets témoins des patientes pré pubères et pubère [14].

Un pourcentage élevé des cas d'IOP associés à d'autres maladies auto-immunes ont été rapporté. La puberté précoce a été rapportée par certains auteurs [4]. Il n'existe aucune étude directe de la fertilité dans la trisomie X; cependant, des grossesses réussies ont été décrites et la fertilité est probablement normale sauf s'il existe de malformations génito-urinaires ou de IOP. [15-16].

Deux cas de syndrome triple X avec tumeurs malignes ovariennes ont été rapportés, une âgée de 24 ans qui présentait un dysgerminome unilatéral de l'ovaire droit avec hypoplasie de l'ovaire gauche et la 2ème de 17 ans atteinte de dysgénésie gonadique compliquée d'une torsion annexielle avec cystadénome mucineux et un utérus hypoplasique [17,18].

IV. Conclusion

Le syndrome Triple X est un syndrome caractérisé par une grande variété de phénotypes physiques et comportementaux. Il n'est pas rare, mais il est souvent non diagnostiqué. Devant une aménorrhée primaire il faut y penser qu'il est aussi possible que ça soit une trisomie X. Malgré la prévalence relativement élevée de la trisomie X, de nombreux problèmes restent à étudier dans le développement physique et comportemental jusqu'à un âge avancé.

References Bibliographiques

- [1]. Gustavson KH. Triple X syndrome deviation with mild symptoms. The majority goes undiagnosed. *Lakartidningen*. 1999; 96: 5646–5647
- [2]. Tartaglia NR, Howel S, Sutherland A, Wilson R, Welson L. A review of trisomy X (47, XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5:1
- [3]. Jacobs PA, Baikie AG, Court-Brown WM, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human. *Lancet*. 1959;2:423-425.
- [4]. Messer K, D'Epagnier C, Howel S, Tartaglia NR, Wilson R. Trisomy X Syndrome (47,XXX). *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. 2013; 7: 195-197.
- [5]. Khoury-Cotlado F, Wehbeh AN, Fisher AJ, Bombard AT, Weiner Z. Prenatal diagnosis of 47, XXX. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1469—71.
- [6]. Krusinskie V, Alvesalo L, Sidlauskas A. The craniofacial complex in 47, XXX females. *Eur J Orthod* 2005; 27:396—401.
- [7]. Maciejewska-Jeske M, Czyzyk A, Meczekalski B, The Turner syndrome in patient with 45X/47XXX mosaic karyotype—case report, *Gynecol. Endocrinol.*2015 ;31:526–528.
- [8]. Ben Hamoudaa H , Mkacher N , Elghezal H , Bannour H , Kamouna M , Souaa H , Saad A, Souissi MM , Sfar MT. Prenatal diagnosis and prognosis of triple X syndrome: 47, XXX. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2009 ; 38 : 599—603
- [9]. Rolle U, Linse B, Glasow S, Sandig KR, Richter T, Till H. Duodenal atresia in an infant with triple X syndrome: a new associated malformation in 47, triple X. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:612-613
- [10]. Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, Tartaglia N. Expanding the phenotype of triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet*. 2016; 11:2870–2881.
- [11]. Lin HJ, Ndiforchu F, Patell S. Exstrophy of the cloaca in a 47, XXX child: review of genitourinary malformations in triple X patients. *Am J Med Genet* 1993;45:761-763.
- [12]. Perrotin F, Guichet A, Marret H, Potin J, Body G, Lansac J. Devenir prénatal des anomalies des chromosomes sexuels diagnostiqués pendant la grossesse : analyse rétrospective de 47 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:668—76.
- [13]. Yanga X, Ye Z, Zhang X, Wang H, Liu C. A finding in genetic polymorphism analysis study: A case of non-mosaic 47, XXX without manifestations. *Legal Medicine* 2017;27: 38–42.
- [14]. Stagi S, di Tommaso M, Scalini P, Lapi E, Losi S, Bencini E, Masoni F, Dosa L, Becciani S, de Martino M. Triple X syndrome and puberty: focus on the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. *Fertility and Sterility* 2016; 105 (6):1547-1553.
- [15]. Rosa RF, Dibi RP, PicettiJdos S, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C. Amenorrhea and X chromosome abnormalities. *Rev Bras Gynecol Obstet* 2008; 30:511—7.
- [16]. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003; 80: 1052-1054.
- [17]. Kemp B, Hauptmann S, Schroder W, Amo-Takyi B, Leeners B, Rath W. Dysgerminoma of the ovary in a patient with triple X syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50:51-53.
- [18]. Lee JH, Kim KS, Cho YG. A case of torsion of a mucinous cystadenoma in triple X syndrome with pure gonadal dysgenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:174-177.