

Une rare association d'un hypogonadisme hypogonadotrophique et d'un carcinome à cellules claires du rein (hasard ou faits corrélés ?)

J. BELAISCH, V. SCETBON

Maternité de l'Hôpital St Vincent de Paul, Service Pr Chavinié, Paris 75014 et Hôpital Européen de la Roseraie

RESUME

La découverte d'un carcinome rénal à cellules claires chez un sujet souffrant d'hypogonadisme hypogonadotrophique, traité pendant des années par hCG et plus brièvement par hMG, conduit à s'interroger sur la raison de cette association.

L'association connue d'une aplasie rénale unilatérale dans le syndrome de Kallmann, les risques accrus de cancer sur rein atrophique, ainsi que les relations entre cancers à cellules rénales et hyperestrogénie, pourraient en être l'explication.

Enfin, la trop grande activité sexuelle, sous stimulation, et l'activité "normale" malgré une testostérone à 0,20 ng/ml méritent d'être soulignées.

Mots clés : hypogonadisme hypogonadotrophique, aplasie rénale hCG, carcinome rénal.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Mr C. E. né en 1959 qui se plaint de stérilité conjugale, nous est adressé en Juin 1983 pour hypogonadisme hypogonadotrophique ayant répondu imparfaitement au traitement classique gonadotrophinique. L'odorat de ce patient est excellent ce qui est important en raison de sa profession de traiteur. A 16 ans il n'avait pas été possible de distinguer entre les diagnostics de

retard pubertaire simple et d'Hypogonadisme hypogonadotrophique et il avait reçu un traitement d'œnanthate de testostérone 100 mg/mois + hCG 5000 2 fois /semaine. En 1977 le taux de FSH urinaire était mesuré à la Fondation de Recherche en Hormonologie à 1 ui/l. Sa testostérone est effondrée à 0.4 ng/ml. La radiographie de la selle turcique était normale ainsi que le caryotype.

CONSTATATIONS CLINIQUES

Lors de la première consultation le volume testiculaire était normal : approximativement 20 ml pour chaque testicule. Poids et taille : 88,5 kg. ; 1m 83. Distance sol-pubis : 96cms. Envergure : 96cm x2.

Il a 3 frères et une sœur tous normaux. L'un est aussi grand que lui, mais la taille des autres est normale pour la famille. Ils ont tous des enfants. Un oncle maternel diabétique. Pas d'autre hypogonadisme ni anosmie isolée connue.

TRAITEMENT

Le couple recherchant principalement une guérison de la stérilité le traitement suivant avait été mis en œuvre à partir de Mai 1982 : humégon 75u x 3 /sem et hCG 5000u x 2 /sem. L'évolution suivante des spermogrammes était observée :

date	volume	concentration	mob 1	mob 2	f anormales
Juillet 82	?	azoospermie			
Sept 82	1,2 ml	2.500/ml	60%	10%	60%
A partir d'octobre 82 100mg d'androtardyl/par semaine sont ajoutés aux gonadotrophines.					
Avril 83	3,2 ml	600.000/ml	60%	35% (6h)	20%
Arrêt de un mois du traitement :					
30Juil 83	1,5 ml	250.000/ml	40%	5%	70%

Une réduction de la dose de hCG ainsi que la suppression des androgènes est décidée en raison des érections incessantes dont se plaignait le patient avec le traitement précédent. La testostérone est le 13 sept à 7.40 ng/ml.

date	volume	concentration	mob 1	mob 2	f anormales
Le traitement prescrit est : Inductor 75 x 5/sem + hCG 1500 ou 3000/sem selon tolérance sexuelle.					
Oct 83	5ml	2.700.000/ml	40%	30% (4h)	73%
Du 2 au 23 nov : Inductor 75 x 5/sem + hCG 3000/sem					
Après le 23 nov : Inductor 75 x 5/sem + hCG 5000/sem					

Une sensibilité mammaire conduit à la perception d'une gynécomastie. Le volume de chaque testicule s'élève à 25 ml.

Une première IA échoue. Le 4 Janv 84 le dernier spermogramme montre :

date	volume	concentration	mob 1	mob 2	f normales
4 Janv. 84	5ml	2.500.000/ml	20%	0%	60%

Une grossesse spontanée est alors notée : ovulation le 19 Dec 83.

Arrêt de tout traitement hormonal : 11 mois plus tard constatations très curieuses. Rapports 3 fois par semaine (chiffre énoncé devant sa femme) alors que sous gonadotrophines il demandait à avoir deux rapports

par jour. Se rase, seulement la moustache, une fois par semaine. N'est jamais fatigué. N'a rien perdu de sa force physique. Le volume testiculaire semble avoir peu régressé : 20ml. Pilosité pubo-abdominale toujours peu fournie à limite supérieure horizontale. La gynécomastie n'a pas du tout régressé.

Les dosages hormonaux au 13 11 85 :

LH :0.4mUI/ml.

Testostérone : 0.20 ng/ml. Estradiol <10pg/ml. FSH : 0.3mUI/ml.

A la même date le spermogramme est très faible mais non nul :

date	volume	concentration	mob 1	mob 2	f normales
Novembre 85	0.5ml	100.000/ml	3%	0%	71%

En décembre 86 consulte pour désir de seconde grossesse : il pèse 96 kg. Lors de la consultation suivante il rapporte qu'il n'a suivi le traitement conseillé de 5000 u de hCG par semaine que pendant un mois en raison des répercussions sur ses besoins sexuels qui devenaient excessifs. Il lui est proposé un traitement de hMG isolé qu'il ne met pas en œuvre en raison de la survenue d'hématuries répétées faisant découvrir une énorme tumeur du rein opérée le 13 avril 87.

Il s'agit d'un adénocarcinome à cellules claires de 8 cms de diamètre respectant les lumières vasculaires et sans envahissement ganglionnaire.

Aucun traitement complémentaire n'est conseillé.

En 1988 son bon état de santé le fait à nouveau souhaiter avoir un deuxième enfant. Dernier spermogramme :

date	volume	concentration	mob 1	mob 2	f normales
Avril 88	1ml	10.000/ml	0%	0%	90%

Une hypertryglycémie à 4g est alors découverte : les autres paramètres lipidiques sont normaux.

Devant notre hésitation à prescrire le traitement hormonal, son désir d'enfant le conduit à consulter un centre de PMA où le couple est soumis à des IAC avec un éjaculat quelquefois azoospermique et contenant parfois quelques centaines de milliers de spermatozoïdes. 3 tentatives de FIV sont programmées mais avant la ponction ovocytaire le sperme est recueilli et ne montre pas de spermatozoïdes.

Cette insistance et la normalité de son bilan carcinologique par imagerie et marqueurs :

ACE 2.4 ng/ml et alfa foeto-protéine 1.8ng/ml ; hCG molécule entière < 1 mUI/ml ; sous unité β <0.1 ng/ml - FSH 0.2 ; LH 0.8 ; T (0.45) nous pousse à lui prescrire à nouveau un traitement de 3 fois 75 unités de hMG et 1500 u de hCG/sem. Une insémination est effectuée sans succès alors que le test post coïtal avait montré la présence de quelques spermatozoïdes mobiles. Le couple décide de recourir à nouveau à la FIV et cette fois obtient une deuxième grossesse.

En 1992 très gêné par sa gynécomastie il décide de se faire opérer et le chirurgien retire 80 gr de tissu de chaque côté et pratique une plastie aréolaire. Au sein de tractus fibreux on observe une prolifération des canaux galactophores sans aucun caractère atypique.

DISCUSSION

Le premier et plus important commentaire concerne l'association de deux affections assez rares : l'hypogonadisme hypogonadotrophique et le carcinome à cellules claires du rein.

Cette association insolite pourrait trouver son explication dans la fréquence surprenante observée par Hardelin et coll. [2] de l'aplasie rénale chez les patients atteints de syndrome de Kallmann : 6 fois sur 11 patients, association publiée précédemment par Wegenke [9]. Or on sait que les organes hypoplasiques dégèrent plus souvent que les autres. En l'occurrence aucune hypoplasie du rein atteint n'était observée par l'urologue, mais un reliquat embryonnaire pathologique pourrait être à l'origine du développement de cette tumeur.

La question de la parenté étiologique entre le syndrome de Kallmann et l'hypogonadisme hypogonadotrophique est probablement d'une extrême complexité et loin d'être résolue. Le syndrome de Kallmann lui-même est très hétérogène : sa transmission peut être lié à l'X, être autosomique récessive ou dominante. Il peut s'agir de formes sporadiques. Même dans les formes familiales liées à l'X, l'exploration génétique est d'une extrême difficulté en raison de l'hétérogénéité des mutations responsables du syndrome de Kallmann. On a en effet pu découvrir aussi bien des mutations ponctuelles du gène [3] qu'une délétion importante de la région Xp22.3 où se trouve le gène qui comporte 14 exons. D'un autre côté Layman et al [6] n'ont pu mettre en évidence d'absence ou d'anomalie grossière de la structure du gène de la Gn RH chez 12 patients atteints d'HH et appartenant à 8 familles non apparentées. Cependant il s'agissait de 10 femmes et 2 hommes alors qu'on connaît la forte prédominance masculine du syndrome de Kallmann (5 à 7 fois).

Les malformations associées au syndrome de Kallmann sont nombreuses, outre l'apla-

sie rénale unilatérale, le pes cavus, le palais arqué, les fentes palatines et des anomalies neurologiques dont l'une à l'origine des mouvements en miroir des mains ont été décrits. On sait d'autre part que la protéine codée par le gène du syndrome de Kallmann possède d'étroites ressemblances avec les protéines d'adhérence cellulaire des neurones ce qui explique l'absence de migration des neurones à Gn RH à partir de la placode olfactive vers l'hypothalamus [7, 1]. Il est possible que le défaut de ces molécules protéiques soit également à l'origine des anomalies rénales. Mais le fait que ces anomalies ne sont pas constantes et le fait même qu'elles soient unilatérales conduit à penser qu'il existe d'autres facteurs génétiques ou épigénétiques impliqués dans cette malformation congénitale.

Le cancer du rein à cellules claires ou carcinome à cellules rénales (renal cell carcinoma) est rare - 3% des affections malignes de l'adulte. Il est considéré comme se développant à partir des cellules du tube contourné proximal. Selon Pavone-Macaluso [8]. "Il semble y avoir peu de doutes que l'adénocarcinome rénal soit sous une sorte d'influence hormonale". 70% de ces tumeurs se rencontrent chez l'homme. Chez le hamster, seul animal, cependant, à réagir de cette façon, ce cancer est estrogéno-dépendant. On peut donc se demander si l'hyperestrogénie induite par la stimulation testiculaire par les gonadotrophines et dont témoigne l'importante gynécomastie n'a pas contribué au développement de ce cancer. Fait digne de remarque dans ce contexte, ce rare cancer se développe volontiers sur rein unique, l'autre rein étant congénitalement absent ou retiré pour lésion bénigne [4]. Pavone-Macaluso et al. considèrent que adénomes et carcinomes à cellules rénales doivent être réunies dans le même cadre. Ils déclarent d'autre part, quoiqu'en émettant des réserves, que "il a été suggéré que les adénomes sont plus sujets à se développer sur des reins atrophiques avec hyperplasie focale tubulaire que sur des reins

normaux". On est immédiatement conduit à rapprocher cette anomalie congénitale rénale de celles rencontrées dans le syndrome de Kallmann.

Nous avons pensé utile de rapporter cette observation pour enrichir la casuistique des hypogonadismes hypogonadotrophiques non kallmanniens qui risquent de trouver un jour une explication moléculaire. Peut être aussi faut-il considérer que l'examen systématique par échographie des reins suggéré chez tous les sujets atteints de syndrome de Kallmann [2] devrait être étendu à tous les hypogonadismes hypogonadotrophiques diagnostiqués.

La seconde réflexion se rapporte à l'activité sexuelle masculine que le couple jugeait très satisfaisante - 3 rapports par semaine - alors que le taux de testostérone plasmatique était effondré à 0.20 ng/ml. Ce sujet présentait par ailleurs une grande sensibilité érotique à la stimulation hormonale puisque ses besoins sexuels devenaient pénibles pour sa femme et son érection incessante sous gonadotrophines alors que sa testostérone se situait à la valeur normale de 7.7 ng/ml. D'où les difficultés de l'instauration d'un traitement substitutif satisfaisant aussi bien du point de vue sexuel que de la stimulation spermatogénétique. Cette discordance se compliquant de l'insuffisante réponse - qui le préoccupait - de la pilosité faciale et corporelle malgré la correction du déficit androgénique. C'était d'ailleurs ce défaut de la pilosité qui avait poussé le premier endocrinologue - à qui l'hypersensibilité érotique avait été cachée - à ajouter de l'œnantate de testostérone aux gonadotrophines

Le troisième commentaire porte sur la dissociation entre un volume testiculaire particulièrement satisfaisant paraissant s'être élevé à 30 ml et une spermatogenèse toujours très faible quelle qu'ait été la durée du traitement gonadotrophinique. La grossesse spontanée malgré la faible valeur du spermogramme telle qu'elle existait le mois

précédent est un fait bien connu. Les progrès de l'assistance médicale à la procréation et les effets même insuffisants du traitement classique ont permis la deuxième grossesse. Aujourd'hui avec l'ICSI les besoins en traitements gonadotrophiniques sont probablement encore bien moindres.

BIBLIOGRAPHIE

1. FRANCO B., GUIOLI S., PRAGLIOLA A., INCERTI B., BARDONI B., et al. : A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path finding molecules. *Nature* Vol 353 : 529-536, 1991.
2. HARDELIN JP., LEVILLIERS J., BLANCHARD S., CAREL JC., et al. : Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome linked Kallmann syndrome. *Human Molecular Genetics* 2 : 373-377, 1993.
3. HARDELIN JP., LEVILLIERS J., DELCASTILLO I., COHEN SALMON M., et al. : X chromosome linked Kallmann syndrome : Stop mutations validate the candidate gene. *Proc Natl Acad Sci USA. Genetics* 89 : 8190-8194, 1992.
4. DE KERNION JEAN B. : *Renal Tumors in CAMPBELL'S UROLOGY*, Fifth Edition, vol 2 : 1294-1342, 1986.
5. KUHN JM., LEFEBVRE H., FIEU M. : *Aspects endocriniens des tumeurs testiculaires ENDOCRINOLOGIE MASCULINE*, Editeurs Doin, 1996. à paraître
6. LAYMAN LC., WILSON JT., HUEY LO., LANCLOS KD., PLOUFFE L., McDONOUGH PG. : Gonadotropin releasing hormone, follicle stimulating hormone beta luteinizing hormone beta gene structure in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 57 : 42-49, 1992.
7. LEGOUIS R., HARDELIN JP., LEVILLIERS J., CLAVERIE JM., COMPAIN S., WUNDERLE V., MILLASSEAU P., LEPASLIER D., COHEN D. et al. : The candidate gene for the X linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 67 : 423-435, 1991.
8. PAVONE-MACALUSO M., INGARGIOLA GB., LAMARTINA M. : Aetiology of Renal cancer in *RENAL TUMORS - Proceedings of the first International Symposium on Kidney Tumors Progress in clinical and biological research*, Vol 100, 255-271, 1982.
9. WEGENKE JD., UEHLING DT., WEAR JBJ., GORDON ES., BARGMAN., et al. : Familial Kallmann syndrome with unilateral renal aplasia. *Clin. Genet* 7 : 368-381, 1975.

ABSTRACT

Rare association hypogonadotropic hypogonadism and renal cells carcinoma

J. BELAISCH, V. SCETBON

The diagnosis of a renal cell carcinoma in a patient suffering of hypogonadotropic hypogonadism (HH) treated for years by hCG, and during a year and half by hMG, leads to hypothesis on the reasons of this association.

The observations published on the association of renal aplasia in HH of

the Kallmann syndrom, the possible increased risks of renal carcinoma on hypoplastic kidneys and the putative interrelation beetwen renal cell cancer and hyperestrogenism might be the explanation

Besides the excessive sexual activity under testicular stimulation and the "normal" activity in spite of a very low plasma testosterone (0,20 ng/ml) are underlined.

Key words : hypogonadotropic hypogonadism, renal aplasia, hCG, renal carcinoma.