

Le syndrome de la persistance des dérivés mullériens : A propos de quatre observations

Hammadi FAKHFAKH¹, Lobna AYADI², Ines SAMET², Kamel CHABCHOUB¹, Mohamed NJEH¹, Salah BOUJELBEN³, Ali BAHLOUL¹, Tahya BOUDAWARA², Mohamed Nabil MHIRI¹

1 Service d'Urologie, 2 Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques,
3 Service de Chirurgie Viscérale, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

RÉSUMÉ

Le syndrome de la persistance des dérivés mullériens est une anomalie héréditaire caractérisée par la non régression des canaux de Muller. Il se traduit par la présence d'un utérus et/ou de trompes et de la partie supérieure du vagin chez un sujet masculin ayant un caryotype 46 XY.

Nous en rapportons quatre observations ; l'âge de nos patients varie 20 mois à 43 ans. La découverte de ces structures a été faite en per opératoire lors d'une cure chirurgicale d'une ectopie testiculaire bilatérale chez deux patients et lors d'une cure chirurgicale d'une volumineuse hernie inguinale chez les deux autres ; ces structures ont été enlevées dans deux cas et laissées en place dans les deux autres. L'abaissement des deux testicules a été réalisé dans les 4 cas.

Mots clés : dérivés mullériens, hormone antimullérienne, cryptorchidie, hernie inguinale

I. INTRODUCTION

Le syndrome de la persistance des dérivés mullériens ou pseudo hermaphrodisme mâle interne (PHMI) serait dû à un défaut de sécrétion, ou d'action d'une hormone testiculaire sécrétée par les cellules de Sertoli, dite hormone antimullérienne ou MIF (*Mullerian Inhibiting Factor*). Cette malformation concerne les sujets de type masculin ayant un caryotype 46XY. Ces dérivés mullériens pourraient être en position inguinale ou intra abdominale.

Cette malformation rare est intéressante à étudier car elle pourrait poser au chirurgien un problème de tactique chirurgicale.

A la lumière de quatre observations et d'une revue de la littérature, nous proposons d'étudier les caractéristiques étiopathogéniques, cliniques, cytogénétiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques de cette malformation.

II. OBSERVATIONS

Cas n°1

F.J., un jeune garçon âgé de 14 ans, s'est présenté avec une ectopie testiculaire bilatérale. L'examen physique a trouvé des caractères sexuels secondaires bien développés, une bourse droite vide et une volumineuse hernie inguino-scrotale gauche, le reste de l'examen est sans particularité. L'échographie abdomino-pelvienne a montré la présence, du côté gauche, de deux formations testiculaires dont l'échostructure et le volume sont normaux ; l'une est en position sus crurale pelvienne et l'autre est en position scrotale.

A l'intervention, menée par voie inguinale gauche, un premier testicule a été isolé en position inguinale profonde avec un cordon court, ensuite, à l'ouverture du péritoine un deuxième testicule intrapéritonéal a été découvert et, juste à côté de lui, il existe une masse

Correspondance :

Dr Hammadi FAKHFAKH - Service d'Urologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie - Tel 0021698639784 - Email h.fakhfakh@laposte.net

rappelant un utérus, de 4x3x2 cm de taille et paraissant intimement adhérente aux canaux déférents, d'où la décision de la garder en place après l'avoir biopsiée (**Figure 1**). Par ailleurs, l'exploration inguinale du côté droit n'a pas trouvé de testicule. Les deux testicules ont été abaissés au niveau des bourses.

L'examen anatomopathologique de la biopsie de la masse a mis en évidence un tissu musculaire lisse en faveur d'un myomètre utérin ; ceci a évoqué le diagnostic du syndrome de PHMI. Le caryotype demandé a été de type 46XY.

Cas n° 2

E.K., un adulte de 43 ans, marié depuis 10 ans et père de deux enfants, avait subi une orchidectomie gauche il y a 20 ans pour testicule cryptorchide d'aspect atrophique. Il a été admis en urgence pour une hernie inguinale droite étranglée ; l'examen physique a trouvé une masse inguinale droite ferme, douloureuse et irréductible, le testicule droit était en place et les caractères sexuels secondaires étaient bien développés.

L'exploration chirurgicale trouve un sac herniaire contenant une anse intestinale avec une bonne vitalité, celle-ci a été réintroduite sans problème dans la cavité péritonéale. Toutefois, après résection du sac herniaire et dissection des éléments du cordon, on a individualisé dans la région inguinale une masse de consistance ferme, rappelant l'aspect d'un utérus, qu'on a réséquée. Le testicule droit, extériorisé de la bourse, était normal. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen de pièce opératoire a trouvé une masse charnue mesurant 6x2,5x2,5cm ayant l'aspect d'un petit utérus. A la coupe, elle était centrée d'un fin canal de 5 cm de long. L'examen histologique de cette masse a montré qu'elle était composée essentiellement d'un myomètre formé de faisceaux de cellules musculaires lisses et régulières. Cette formation est centrée par un canal tapissé par un endomètre et renfermant des glandes endométriales tubuleuses ; celles-ci sont tapissées d'un épithélium cylindrique basophile et pseudostratifié (**Figure 2**). À l'étude immunohistochimique, ces glandes paraissent fortement marquées par les anticorps anti récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes et elles reposent sur un chorion cytogène dense. Le caryotype a été de type 46 XY.

Cas n° 3

H.A., un nourrisson âgé de 20 mois, sans antécédents pathologiques, a été admis pour une cure chirurgicale d'une cryptorchidie bilatérale. L'examen physique a trouvé, à droite une bourse vide et à gauche une cryptorchidie avec une hernie inguinale par persistance du canal péritonéo-vaginal associé.

L'intervention a été faite par incision inguinale ; à gauche, un premier testicule a été isolé, il a paru au sein d'une tunique vaginale hypertrophiée reliée à un gros sac herniaire. L'ouverture de ce sac a permis l'issue d'un autre testicule. Par ailleurs la libération et l'exploration de la région inguinale ont trouvé un aspect typique d'un utérus avec deux trompes (**Figure 3**). Une résection complète de la formation utérine et des deux trompes a été réalisée en même temps que la fixation du premier testicule dans la bourse gauche. L'autre testicule, bien libéré, a été transféré et abaissé dans la bourse droite. Les suites opératoires ont été simples.

L'examen de la pièce d'hystérectomie a trouvé un utérus mesurant 3,5x1,5x0,8 cm, une trompe mesurant 3 cm de long et 0,8 cm de diamètre. Le caryotype a été de type 46XY (**Figure 4**).

Cas n° 4

M.A., âgé de 24 ans, célibataire, sans antécédents pathologiques particuliers, a été admis pour cure d'une hernie inguino-scrotale gauche. L'examen physique a trouvé une masse inguinale ferme, non douloureuse, impulsive à la toux et réductible. Les deux bourses ont paru vides.

L'exploration chirurgicale a mis en évidence un gros sac herniaire avec un large orifice inguinal profond. L'ouverture du sac a trouvé en plus de l'épiploon, une formation rappelant un utérus associée à deux gonades, dont une volumineuse ressemblant à un testicule et une autre, petite, simulant plutôt un ovaire ; ces deux gonades sont intimement accolées au sac herniaire ; elles ont été biopsiées, puis le sac herniaire a été refoulé dans la cavité abdominale. L'utérus et les deux gonades ont été abaissés dans la bourse gauche (**Figure 5**).

L'examen des deux biopsies a montré qu'il s'agissait, en fait, de deux testicules avec une nette réduction de la spermatogenèse ; le spermogramme, fait en post opératoire, a mis en évidence une oligoasthénospermie sévère avec une numération de 5000 spermatozoïdes par ml et une mobilité nulle. Le caryotype a été de type 46XY.

III. DISCUSSION

Le syndrome de la persistance des dérivés mullériens, ou pseudo hermaphrodisme mâle interne (PHMI) avait été décrit en premier par Nilson en 1939 [15]. Il s'agit d'une variété rare des ambiguïtés sexuelles, caractérisée par la non régression des canaux de Müller chez un sujet mâle normal [1, 16]. Ce syndrome semble à transmission autosomique récessif et serait dû à des mutations du gène de l'hormone antimullérienne (19p13.3-p13.2) ou de son récepteur (12q13) [3, 4, 9, 11].

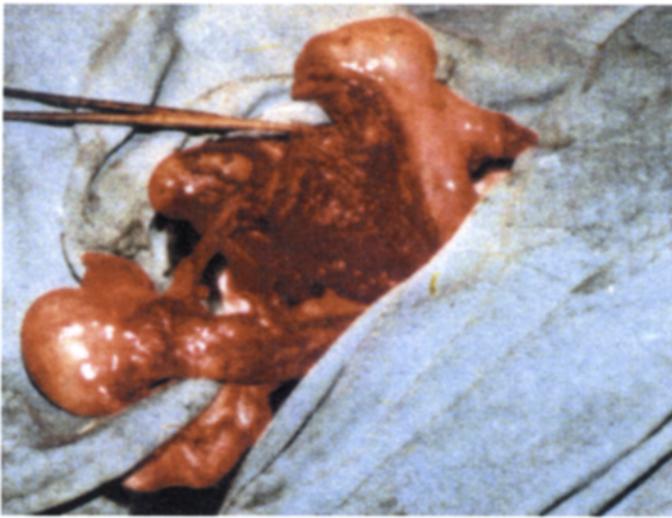


Figure 1 : Présence de deux testicules à gauche avec une masse médiane rappelant un utérus.

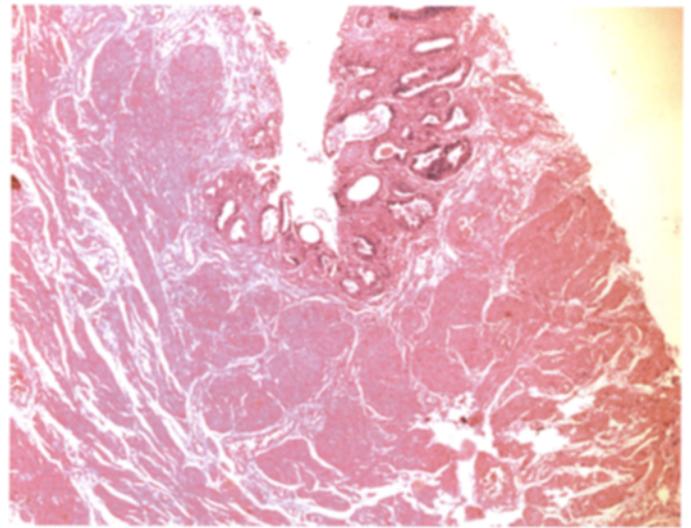


Figure 2 : Aspect histologique d'une cavité utérine: présence d'une muqueuse renfermant des glandes endométriales reposant sur un myomètre (HE x 40).

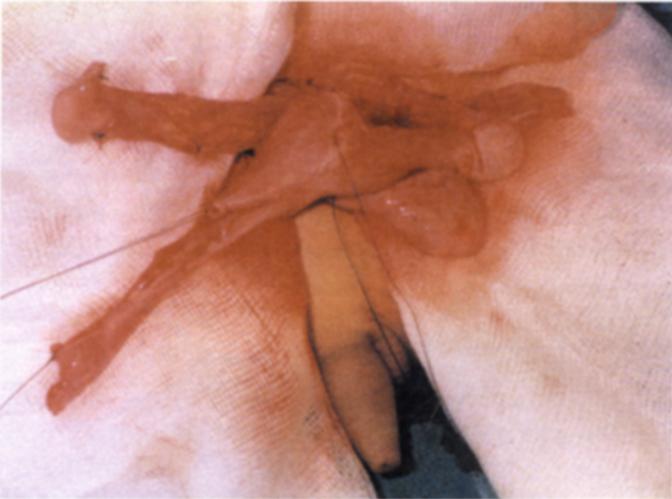


Figure 3 : Libération du testicule droit et du testicule gauche, la masse utérine est repérée par des fils.



Figure 4 : Résection complète de l'utérus et des deux trompes.



Figure 5 : Dissection du cordon du testicule gauche, le testicule droit est très adhérent à l'utérus.

En effet, pendant la vie intra-utérine, la différenciation sexuelle normale dépend de deux facteurs : l'hormone antimüllérienne, sécrétée par les cellules de Sertoli entre la neuvième et la douzième semaine de gestation, et la testostérone, qui est sécrétée par les cellules de Leidig entre la huitième et la seizième semaine de gestation [8, 19]. Lors d'une mutation du gène codant pour la MIF ou du gène codant pour son récepteur, les canaux de Müller pourraient se différencier en deux trompes, un utérus et la partie supérieure d'un vagin ; de même la migration des deux testicules vers les bourses serait compromise. En revanche, les dérivés Wolffiens semblent se développer normalement sous le contrôle de la testostérone et forment alors les deux épидидymes, les deux canaux déférents et les deux vésicules séminales [11, 19].

Deux types anatomiques peuvent se présenter [19] :

1. le type mâle : c'est le plus fréquemment observé, il est dit « hernie inguinale de l'utérus » : dans ce cas, sur le plan clinique on note toujours la présence d'un testicule dans le scrotum. L'utérus et sa trompe sont situés au niveau du canal inguinal. Dans certains cas, le testicule controlatéral et son canal se trouvent dans le sac herniaire. Cela correspond à notre observation n° 2.

2. Le type femelle : il se caractérise par une cryptorchidie bilatérale. Les testicules sont en position dite « ovarienne » avec un utérus en position anatomique normale. Cela correspond à nos observations n°1, 3 et 4.

L'âge de découverte varie de quelques jours à 75 ans, et s'observe le plus souvent à l'âge adulte [16]. Parfois cette anomalie reste latente et ne serait qu'une découverte autopsique [16, 20]. L'âge de nos patients varie de 20 mois à 43 ans.

Le diagnostic est fait généralement d'une façon fortuite par la découverte d'un utérus ou de trompes dans le canal inguinal lors de la cure chirurgicale d'une hernie inguinale (observations n°2 et 4), à l'occasion d'un abaissement chirurgical d'une ectopie testiculaire surtout croisée (observation n°3), lors d'une laparoscopie diagnostique pour testicule non palpable [2], et enfin, plus rarement, lors d'un bilan étiologique d'une infertilité [4, 10, 19]. Dans ce dernier cas, l'échographie abdominale peut être d'un grand apport diagnostique en montrant des organes génitaux internes de type féminin, surtout un utérus qui peut apparaître sous forme d'une masse globulaire mal identifiée [12]. L'IRM peut affiner le diagnostic, en montrant une structure tubuleuse qui étend de la région inguinale vers la cavité pelvienne, et qui est faite de trois couches concentriques

; ces couches sont respectivement, en mode T2, de la plus interne vers la plus externe, un hypersignal, un hyposignal puis un hypersignal, et elles correspondent ainsi à l'endomètre, la zone jonctionnelle et le myomètre externe [17].

Par ailleurs, le PHMI a été souvent, mais inconstamment, associé à une azoospermie [2]. En effet, nous rapportons un cas de fertilité putative chez le patient de l'observation n°2, mais pour l'observation n°4, on a constaté une oligoasthénospermie sévère confirmée par une diminution de la spermatogenèse à la biopsie testiculaire.

En réalité, la découverte de ces organes féminins chez un homme demeure une surprise pour le chirurgien. Ils peuvent se présenter sous différents aspects : une bandelette fibreuse médiane rétro vésicale [18], un utérus isolé [16], une ou deux trompes isolées [6], un utérus avec une ou deux trompes [18], et enfin, un utérus avec deux trompes et la partie supérieure d'un vagin [21].

Le traitement de la PHMI consiste à la suppression de ces dérivés en pratiquant une salpingectomie proximale ; une dissection minutieuse des canaux déférents de la paroi latérale de l'utérus sera menée avec conservation du pédicule du myomètre et une hystérectomie corporéale avec ou sans le vestige cervical. Les testicules, ainsi libérés, peuvent être alors abaissés et fixés au niveau des bourses [19, 20]. Cette technique a été réalisée dans les observations n°2 et n°3. D'autres auteurs préfèrent la conservation de tout ces dérivés car elle protège la fertilité, en évitant la section accidentelle du canal déférent au moment de la dissection [5, 6, 7, 13, 18].

En revanche cette technique conservatrice exposerait au risque d'une compression extrinsèque, d'une cancérisation testiculaire qui serait liée plutôt à l'ectopie testiculaire mal corrigée ou même bien faite [14, 16, 19] et à la dégénérescence carcinomateuse de ces dérivés [19, 20]. Ces derniers ont été longtemps considérés comme dénués de tout potentiel malin. En effet Shinmura *et al.* ont rapporté le premier cas d'un adénocarcinome à cellules claires développé au dépend d'un utérus hypoplasique chez un homme de 67 ans [20]. De même Romero *et al.* ont décrit un cas d'adénocarcinome de type endocervical, développé au niveau du col de l'utérus chez un homme de 39 ans [19].

Par ailleurs l'orchidectomie bilatérale avec traitement hormonal substitutif serait indiquée en cas d'atrophie testiculaire associée à une spermatogenèse absente et/ou quand leur abaissement dans le scrotum s'avère impossible du fait de la brièveté du cordon spermatique [19]. Enfin une surveillance à long terme est nécessaire

pour dépister une dégénérescence néoplasique possible du testicule chez les sujets surtout jeunes et qui avaient bénéficié d'une orchidopexie.

IV. CONCLUSION

La découverte de vestiges d'organes génitaux internes féminins chez un homme reste toujours une surprise pour le chirurgien et pose des controverses thérapeutiques quelque soit l'âge de découverte de cette malformation.

Chez l'enfant et l'adulte fertile, les dérivés mullériens devraient être enlevés tout en préservant les canaux déférents.

Chez l'adulte infertile, l'orchidectomie bilatérale peut être réalisée en cas d'atrophie testiculaire en raison du risque de cancérisation secondaire aussi bien des dérivés mullériens que des testicules.

REFERENCES

1. BERKMEN F. : Persistent müllerian duct syndrome with or without transverse testicular ectopia and testis tumors. J. Urol., 1997, 79 : 122-126.
2. CHANDRASEKERA S.K., BARBER N.J., SHERIFFDEEN H.H. : Persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. Urology, 2003, 62 : 1120.
3. COHEN-HAGUENAUER O., PICARD J.Y., MATTEI M.G. et al. : Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet. Cell. Genet., 1987, 44 : 2-6.
4. CUSSENOT O., FOURNIER G. : Infertilité, ambiguïtés sexuelles masculines et cryptorchidies. Progr. Urol., 2000, 10: 957-988.
5. DODAT H., DAVID L., CHAPPUIS J.P. et al. : Pseudo-hermaphrodisme mâle interne (homme à utérus). A propos de 6 observations. Chir. Pédiatr., 1980, 21 : 397-400.
6. GIRAUD J.P., YAO J.G. : Trois nouvelles observations de pseudo hermaphrodisme mâle interne. Chir. Pédiatr., 1990, 31 : 100-102.
7. HERSHLAGA., LERNAU D.Z., SPITZ I.M. et al. : Persistent mullerian structures in infertile male. Urology, 1986, 28 : 138-141.
8. HOCHREITER W., STENZLA., ALTERMATT H.J., KRAFT R., SPIEGEL T. : Urogenital malformation complex including the mullerian system. Urologe A, 1994, 33 : 154-158.
9. JOSSO N., PICARD J.Y. : Anti mullerian hormone. Physiol. Rev., 1986, 66 : 1038-1090.
10. JOUINI R., LEFI M., SAMI C., MANEF G., MOHSEN B., NOURIA. : Ectopie testiculaire transverse. Progr. Urol., 2002, 12 : 666-667.
11. LANG-MURITANO M., BIASON-LAUBERA., GITZELMAN C., BELVILLE C., PICARD Y., SCHOENLE E.J. : A novel mutation

in the anti-mullerian hormone gene as cause of persistent mullerian duct syndrome. Eur. J. Pediatr., 2001, 160 : 652-654.

12. LOEFF D.S., IMBEAU S., REYES H.M. et al. : Surgical and genetic aspects of persistent mullerian duct syndrome. J. Pediat. Surg, 1994, 29 : 61-65.
13. LUKUSA T., FRYNS J.P., VAN DEN BERGE H. : internal male pseudohermaphroditism in a 6 week old child. Eur. J. Pediat., 1986, 145 : 570-571.
14. MITRE A.I., CASTILHO L.N., AVARESE DE FIGUEIRO A., ARAP S. : Persistent mullerian duct syndrome and prostate cancer. Urology, 2002, 60 : 698.
15. NILSON O. : Hernia uteri inguinalis beim Mann. Acta. Chir. Scand., 1939, 83 : 231.
16. NJEH M., KOUBAAA., MASMOUDI M.L., HADJ KACEM F., JLIDI R., MHIRI M.N. : Le pseudo-hermaphrodisme mâle interne ou homme à utérus. Ann. Urol., 1994, 28 : 277-279.
17. OTSUKA T., NAKAZONO T., MATSUO Y., KANOU T., MASAKI Z, KUDO S. : Persistent mullerian duct syndrome suggested by magnetic resonance imaging. Radiat. Med., 2003, 21 : 277-279.
18. POUMIER C., MOULIES D., ALAINJ L. : Pseudo-hermaphrodisme mâle interne ou homme à utérus. A propos de deux observations. Rev. Pédiatr., 1982, 18 : 401-405.
19. ROMERO F.R., FUCS M., CASTRO M.G., GARCIA C.R., FERNANDES REDE C., PEREZ M.D. : Adenocarcinoma of persistent mullerian ducts remnants : case report and differential diagnosis. Urology, 2005, 66 : 194-195.
20. SHINMURA Y., YOKOI T., TSUTSUI Y. : A case of clear cell adenocarcinoma of the mullerian duct in persistent mullerian duct syndrome : the first report case. Am. J. Surg. Pathol., 2002, 26 : 1231-1234.
21. TAHA S.A. : Male pseudohermaphroditism : factors determining the gender of rearing in Saudi Arabia. Urology, 1994, 43 : 370-373.

Manuscrit reçu : juillet 2006 ; accepté octobre 2006.

ABSTRACT

Persistent mullerian duct syndrome: report of four cases

Hammadi FAKHFAKH, Lobna AYADI, Ines SAMET, Kamel CHABCHOUB, Mohamed NJEH, Salah BOUJELBEN, Ali BAHLOUL, Tahya BOUDAWARA, Mohamed Nabil MHIRI

Persistent mullerian duct syndrome is a relatively rare

inherited defect of sexual differentiation characterised by failure of regression of the mullerian ducts in males. In affected individuals, the uterus and tubes are present due to a defect of synthesis or action of antimullerian hormone normally produced by testicular Sertoli cells.

The authors report four cases with a mean age of 20 years. All patients were phenotypically normal males, with bilateral cryptorchidism in two cases and unilateral irreducible inguinal mass in the other two cases. The mullerian ducts were removed in two cases and left in place in two cases as they were intimately adherent to the vas deferens. Long-term follow-up was decided due to the risk of malignant transformation of these remnants recently described in literature.

According to the authors, the best management of these structures is excision and orchidopexy. In the case of adult infertility with testicular atrophy, gonadectomy and androgen replacement therapy are recommended.

Key-words: *mullerian remnants, antimullerian hormone, cryptorchidism, inguinal hernia*