

Endocrinologie Pédiatrique Fait clinique

Ichtyose liée au chromosome X. Etude biochimique et endocrinienne

J. WEILL¹, F. VASSEUR², J.B. SAVARY², C. STUCKENS¹, M.M. DEMINATTI² et C. PONTE¹

¹Endocrinologie et diabétologie pédiatrique (Pr C. Ponté), hôpital Calmette, 59037 Lille Cedex;

²Laboratoire de génétique, faculté de médecine (Pr M.M. Déminatti), 1, place de Verdun, 59045 Lille Cedex, France

(Reçu le 15 février 1988; accepté le 11 mai 1989)

Résumé — Un patient de sexe masculin présente une ichtyose liée au chromosome X avec un pedigree largement documenté. L'activité de la sulfatase des stéroïdes est nulle dans les leucocytes et les fibroblastes cutanés du proposant, diminuée dans les leucocytes de la mère du proposant, ce qui confirme l'échappement partiel de l'activité de cette enzyme à l'inactivation du chromosome X, et modérément diminuée chez un frère du proposant atteint d'une ichtyose atténuée. Les taux plasmatiques basaux de la déhydroépiandrosterone et de son sulfate sont normaux pour l'âge, ce qui milite contre un rôle majeur des sulfates dans la genèse des stéroïdes libres. Après 3 injections intramusculaires de 1 500 unités de gonadotrophines chorioniques, le taux plasmatique de testostérone s'élève normalement, ce qui élimine une insuffisance gonadique primitive, dont l'association est considérée comme significative par divers auteurs.

ichtyose / sulfatase / affection liée à l'X / testostérone / déhydroépiandrosterone

Summary — **X-chromosome-linked ichthyosis. A biochemical and endocrinological study. The case of a 6-year-old male patient suffering from X-chromosome-linked ichthyosis is presented. There was no steroid sulfatase activity in the proband's leucocytes and cutaneous fibroblasts. The activity was decreased in the proband's mother's leucocytes and in one brother, affected by a mild ichthyosis. Basal plasma levels of dehydroepiandrosterone and its sulfate were normal for the patient's age, suggesting that sulfates do not play a significant role in the production of free steroids. After 3 intramuscular injections of 1 500 units of human chorionic gonadotropin, plasma levels of testosterone increased normally, indicating that there was no associated primary gonadic insufficiency.**

ichthyosis / sulfatase / X chromosome linked diseases / testosterone / dehydroepiandrosterone

Introduction

Une des rares ichtyoses dont le substrat biochimique est connu [1], l'ichtyose récessive liée au chromosome X (IRLX), est due à un déficit en arylsulfatase C (ASC) [2] ou en sulfatase des stéroïdes (STS) [3]. A l'occasion de l'observation d'un cas se rattachant à un pedigree largement documenté, nous nous sommes attaché à doser l'activité STS chez le propositus et plusieurs membres

de sa famille immédiate, et à explorer les taux plasmatiques des stéroïdes sexuels et de leurs sulfates.

Méthodes

L'hérédité récessive liée au chromosome X est retenue selon des critères classiques.

Le dosage de l'activité STS est réalisé selon la technique d'Epstein et Leventhal [4] sur un culot leucocytaire

Abréviations: IRLX: ichtyose récessive liée au chromosome X; STS: sulfatase des stéroïdes; ASC: arylsulfatase C; DHEA: déhydroépiandrosterone; DHEAS: 3 β sulfate-ester de déhydroépiandrosterone.

et sur des cultures de fibroblastes prélevées par une biopsie cutanée profonde. En bref, l'homogénat cellulaire est mis en contact avec un mélange réactif contenant du sulfate de déhydroépiandrostérone tritiée (7-[³H]DHEAS) (35 Ci/nmol, NEN, Boston, MA, USA) et DHEAS non radioactif, à 37°C pendant une heure; après refroidissement dans de la glace, la radioactivité d'un extrait benzénique de la solution est comptée dans un compteur à scintillation liquide.

La mobilité électrophorétique des lipides sanguins est étudiée selon leur migration dans un gel de polyacrylamide (Lipofilm Sebia). La testostérone plasmatique est dosée par méthode radioimmunologique (trousse Ories; seuil de détection 0,08 ng/ml; coefficient d'erreur interessaient de 9,4% pour une concentration de 0,38 ng/ml); la déhydroépiandrostérone (DHEA) est dosée grâce à la trousse Biomérieux (séparation préalable par colonne de Florisil; seuil de détection, 0,15 ng/ml; coefficient d'erreur interessaient de 11,2% pour une concentration de 8,6 ng/ml); le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) est mesuré grâce à la trousse Biomérieux (seuil de détection de 0,17 μmol/l, coefficient d'erreur de 11,2% pour une concentration de 2,3 μmol/l).

La stimulation testiculaire est obtenue par 3 injections intramusculaires de 1 500 unités de gonadotrophines chorioniques humaines (HCG) Endo®, séparées de 48 h, avec dosage des stéroïdes sexuels 24 h après la dernière injection.

Le caryotype est réalisé selon la technique des bandes R (RBG).

Observation

Proposant. J.M., de sexe masculin, nous est adressé à l'âge de 6 ans pour l'évaluation endocrinienne d'une IRLX. La naissance s'est déroulée selon un mode eutocique, à un terme de 40 semaines, avec un poids et une taille normaux pour le terme. Il présente une ichtyose grasse, en écailles, de teinte brunâtre, apparue à 3 semaines de vie postnatale, généralisée mais respectant les paumes et les plantes et prédominant à la face antérieure du cou et aux membres inférieurs. La taille se situe à +3,2 déviations standard pour l'âge chronologique. Le développement intellectuel est satisfaisant. Les testicules sont en position scrotale normale d'un volume de 1 ml.

Etude clinique familiale. L'étude familiale témoigne d'une atteinte ichtyosique typiquement récessive liée au chromosome X (Fig. 1). Dans la fratrie du proposant, un frère, nourrisson (B.M.), est atteint d'une ichtyose identique à celle du proposant apparue au premier mois de la vie, un autre frère (S.M.) est indemne d'ichtyose et un troisième (G.M.) est atteint d'une ichtyose atténuée, moins étendue (thorax et cou exclusivement), avec des squames plus fines.

Caryotype. Le caryotype du proposant est normal.

Etude biochimique. Le lipidogramme du proposant est normal. L'activité STS (Tableau I) est nulle dans les leucocytes et les fibroblastes en culture du proposant; dans

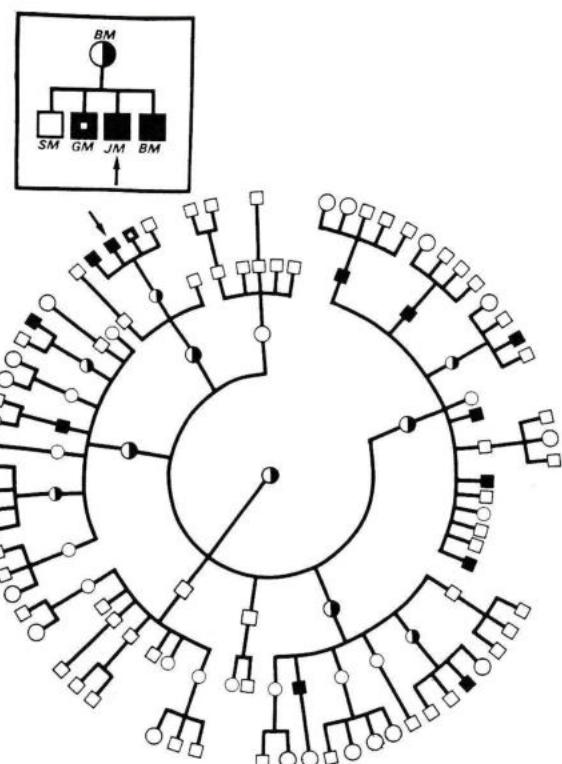


Fig. 1. Arbre généalogique. ○ : sujet féminin normal; □ : sujet masculin normal; ● : femme conductrice obligatoire; ■ : mâle atteint d'ichtyose; ▨ : garçon porteur d'une ichtyose atténuée.

les leucocytes du père, R.M., elle est proche d'un témoin masculin normal; dans ceux de la mère, B.M., elle est inférieure à celle d'un témoin féminin; chez le frère G.M., atteint d'ichtyose atténuée, elle est inférieure à celle du témoin masculin. Nous n'avons pas eu l'occasion de doser l'activité STS chez les autres membres de la fratrie.

Etude endocrinienne. A l'état basal, les taux plasmatiques de testostérone, de DHEA et de DHEAS sont respectivement de 0,07 ng/ml (normale <0,05 à 0,29 ng/ml), de 1 ng/ml (normale de 0,05 à 1,21 ng/ml) et de 0,58 μmole/l (normale de <0,17 à 0,7 μmole/l). Sous HCG, elles sont respectivement de 3,44 ng/ml (normale de 1,56 à 9,50 ng/ml), de 0,30 ng/ml (normale de 0,05 à 3,5 ng/ml) et de 0,70 μmole/l (normale de <0,17 à 0,7 μmole/l).

Discussion

STS est une sulfohydrolase hydrolysant les sulfates-esters de 3β-hydroxy-5-stéroïdes (sulfate de cholestérol, de prégnénolone, d'estrone, de déhydroépiandrostérone). ASC hydrolyse les sulfates-esters

Tableau I. Activité STS (exprimée en μmol de DHEAS hydrolysé par heure et par mg de protéines).

Sujet	Cellules étudiées	Dosage 1	Dosage 2	Statut
R.M.	L	2,42	2,43	Père du proposant
B.M.	L	1,2	1,49	Mère du proposant
J.M.	L	0	0	Proposant
J.M.	F	0	0	Proposant
G.M.	L	1,56	-	Frère du proposant atteint d'IA
T.M.	L	2,41	1,67	Témoin masculin normal
T.F.	L	3,13	2,11	Témoin familial normal

L : leucocytes ; F : fibroblastes ; IA : forme atténuée d'ichtyose.

aromatiques à un pH optimal neutre [1]. Les différents essais de fractionnement biochimique ne sont pas parvenus à dissocier ces 2 activités [5].

Dans l'IRLX, l'activité STS est nulle ou très diminuée (moins de 5% de celle des témoins normaux du même sexe) dans les fibroblastes cutanés [3, 4], dans les fragments biopsiques cutanés [6], dans les leucocytes [4], dans le tissu testiculaire [7] et dans le placenta [8] des sujets atteints. Exceptionnellement, l'activité STS des fibroblastes cutanés et du placenta n'est que modérément diminuée, à des taux de l'ordre de 30% de ceux des témoins [9].

De même, les techniques de biologie moléculaire orientent plus souvent vers une délétion massive que vers une mutation du gène STS, localisé au niveau du segment X p 22 → ter [10]. Le dosage de l'activité STS permet d'approcher la physiologie du chromosome X : le rapport activité STS moyenne sujets normaux féminins/masculins est de 1,7/1 dans les fibroblastes [11], le rapport activité STS moyenne femmes normales hétérozygotes conductrices avoisine 2 dans les fibroblastes [12], alors que ces différents rapports sont égaux à l'unité pour les autres activités biologiques liées au chromosome X. Il apparaît donc que l'activité STS échappe à l'inactivation de ce chromosome. Dans la famille étudiée, l'activité STS fibroblastique et leucocytaire du proposant est nulle ; la grande variabilité intra-essais de l'activité STS que nous avons enregistrée rend impossible l'appréciation des rapports mentionnés, mais la différence d'activité est nette entre le témoin masculin et le témoin féminin et entre le témoin féminin et la mère, conductrice. Nous ne pouvons actuellement expliquer l'atteinte cliniquement et, probablement, biochimiquement partielle du frère G.M.

Des anomalies du lipidogramme ont été démontrées dans l'IRLX, liées à la migration anodique plus rapide des sulfates de cholestérol [13], mais non chez le proposant.

Enfin au plan endocrinien, une fréquence accrue d'hypogonadisme a été retrouvée dans l'IRLX [13], généralement attribuée à une incapacité des tissus à hydrolyser les sulfates de testostérone [14], ce qui ne constitue certainement pas le cas de figure le plus fréquent dans la mesure où la testostéronémie de base et sa réponse à l'HCG sont le plus souvent normales [1, 15]. Le taux plasmatique de DHEA, normal, ou abaissé à l'état basal, baisse franchement après 3 injections d'HCG tant chez les sujets normaux que chez ceux atteints d'IRLX [1, 14, 15]. Chez le proposant, la normalité des taux plasmatiques basaux de DHEA et de son sulfate plaide contre un rôle majeur des sulfates comme précurseurs des stéroïdes, tandis que l'élévation normale de la testostéronémie après 3 injections d'HCG élimine un hypogonadisme.

Ainsi, l'IRLX offre-t-elle un bon modèle pour l'étude de la physiologie du chromosome X et du rôle des sulfates dans la genèse des stéroïdes libres.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier M.N. Sturque pour sa précieuse collaboration technique.

Références

- Shapiro L.J. (1983) Steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (Stanbury J.B., ed.). McGraw Hill, New York, 1027–1039
- Koppe J.G., Marinkovic-Ilsen A., Rijken Y., de Groot W.P. & Jöbsis A.C. (1978) X-linked ichthyosis. *Arch. Dis. Child.* 53, 803–806
- Shapiro L.J., Weiss R., Webster D. & France J.T. (1978) X-linked ichthyosis due to steroid sulphatase deficiency. *Lancet* i, 70–78
- Epstein E.H. & Leventhal M.E. (1981) Steroid sulphatase of human leucocytes and epidermis and the diagnosis of recessive X-linked ichthyosis. *J. Clin. Invest.* 67, 1257–1262
- Burns G. (1983) On the identity of arylsulphatase C and steroid sulphatase. *Hum. Genet.* 67, 189
- Ruokonen A. & Olkarine N. (1981) Steroid sulphatase activity in the skin biopsies of various types of ichthyosis. *Br. J. Dermatol.* 105, 291–295
- Lykkesfeldt G., Müller J., Skakkebaek N.E., Bruun E. & Lykkesfeldt A.E. (1985) Absence of testicular steroid sulphatase activity in a boy with recessive

- X-linked ichthyosis and testicular mal descent. *Eur. J. Pediatr.* 144, 273-277
- 8 France J.T., Seddon R.J. & Liggins C.G. (1973) A study of pregnancy with low estrogen production due to placental sulfatase C deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 1-9
- 9 Hameister H., Wolff G., Lauritzen C.H., Lemmann W.O., Hauser A. & Ropers H.H. (1979) Clinical and biochemical investigations on patients with partial deficiency of placental steroid sulfatase. *Hum. Genet.* 46, 199-207
- 10 Ballabio A., Parenti G., Carrozzo R., Sebastio G., Andria G., Buckle V., Fraser N., Craig I., Rocchi M., Romeo G., Jöbsis A.C. & Persico M.G. (1987) Isolation and characterization of steroid sulfatase cDNA clone: genomic deletions in patients with X-chromosome-linked ichthyosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 84, 4519-4523
- 11 Müller C.R., Migl B., Traupe B. & Ropers H.H. (1980) X-linked steroid sulfatase: evidence for gene dosage in males and females. *Hum. Genet.* 54, 197-199
- 12 Chance P.H. & Gartler S.M. (1983) Evidence for a dosage effect at the X-linked steroid sulfatase locus in human tissues. *Am. J. Hum. Genet.* 35, 234-240
- 13 Traupe H., Müller-Migl C.R., Kolde G., Happel R., Kövary P.M., Hameister H. & Ropers H.H. (1984) Ichthyosis vulgaris with hypogenitalism and hypogonadism: evidence for different genotypes by lipoprotein electrophoresis and steroid sulfatase testing. *Clin. Genet.* 25, 42-51
- 14 Lykkesfeldt G., Bennett P., Lykkesfeldt A.E., Micic S., Moller S. & Sventrup B. (1985) Abnormal androgen and oestrogen metabolism in men with steroid sulphatase deficiency and recessive X-linked ichthyosis. *Clin. Endocrinol.* 23, 385-393
- 15 Ruokonen A., Oikarinen A. & Vihko R. (1986) Regulation of serum testosterone in men with steroid sulfatase deficiency: response to human chorionic gonadotropin. *J. Steroid Biochem.* 25, 113-119