

A PROPOS DU SYNDROME DE TURNER

Quatre observations

par M. VITSE, M. DEMINATTI, J.C. BOULANGER
et F. DEVIMES

Les auteurs rapportent quatre observations d'aménorrhée primaire ou primo-secondaire chez des jeunes filles de petite taille. Il est curieux de constater que, dans le seul cas où existait une association dysmorphique évoquant cliniquement le syndrome de TURNER, la coelioscopie mit en évidence des ovaires normaux et l'étude caryotypique ne montrait qu'une anomalie d'un autosome. Il s'agissait donc d'un phénotype turnérien encore appelé syndrome d'ULLRICH ou de NOONAN. Dans les trois autres observations, il existait une dysgénésie gonadique et un caryotype XO dans deux cas et une mosaïque 45, X, 46, XXq+ dans le troisième. A propos de ces observations, ils soulèvent le problème des rapports entre le phénotype et le caryotype.

The authors report four cases of primary or primo-secondary amenorrhea in small young girls. Curiously enough, in the only cases exhibiting dysmorphia suggestive clinically of TURNER'S Syndrome, coelioscopy revealed normal ovaries and caryotypic study only showed a single anomaly of an autosome. A Turnerian phenotype still called ULLRICH'S Syndrome or NOONAN'S Syndrome was involved here. In the three other cases there were gonadic dysgenesis and XO caryotype in two cases and a 45, X, 46, XXq+ mosaic in the third. In connection with these cases, the authors bring up the problem of the connection between phenotype and caryotype.

Los autores describen cuatro observaciones de amenorrea primaria o primo-secundaria en jóvenes de pequeña talla. Es curioso comprobar que en el único caso en que existía una asociación dismórfica que evoca clínicamente el síndrome de TURNER, la colioscopia pone en evidencia ovarios normales y el estudio cariotípico mostraba salamente una anom-

lía de un autosoma. Se trataba por lo tanto de un fenotipo turneriano que también se ha denominado síndrome de ULLRICH o de NOONAN. En las tres otras observaciones, existía una disgenesia gonádica y un cariotipo XO en dos casos y un mosaico 45, X, 46, XXq+ en el tercero. A propósito de estas observaciones, plantean el problema de las relaciones entre el fenotipo y el cariotipo.



Depuis la description princeps en 1938, par TURNER, d'un syndrome associant, chez des sujets de phénotype féminin, diverses malformations parmi lesquelles un ptérygium coli, un cubitus valgus et un infantilonisme, le cadre nosologique du syndrome de TURNER a subi de nombreuses modifications.

Il fut d'abord complété par :

- ALBRIGHT, qui en 1942 montre l'élévation des G.U.T. et pressent l'origine ovarienne ;
- WILKINS, en 1944, précise la dysgénésie gonadique ;
- Enfin FORD, en 1959, décrit le caryotype 45 x de ces sujets.

Alors qu'après cette découverte, tout paraissait simple, la génétique devait compliquer ce syndrome en mettant en évidence, à côté de la formule haplo x la plus fréquente, des anomalies gonomiques diverses et même des formules normales.

Ceci a amené la publication, sous le nom de syndrome de TURNER, d'observations variées, selon que les auteurs s'attachaient aux critères cliniques ou cytogénétiques de définition.

Or, aucun critère pris isolément ne semble valable, comme en témoignent nos observations.

OBSERVATION N° 1

Mlle CU... Marylise, âgée de 16 ans, nous est adressée pour impubérisme.

— D'après la mère, le retard staturo-pondéral est net depuis l'âge de 7 ans. Actuellement elle mesure 1 m 35 et pèse 35 kg.

La mère est de petite taille : 1 m 50.

Le père est de taille normale.

— Examen somatique

Pilosité extra-génitale normale.

Discret cubitus valgus.

Pas d'autres stigmates turnériens.

— **Le retard pubertaire** se traduit par :

Des caractères sexuels secondaires à peine ébauchés :

P₁,

S₁,

A_{...}

Des organes génitaux externes infantiles.

Le vagin mesure 6 cm, sans col utérin visible.

Au toucher rectal on ne perçoit ni utérus, ni ovaires.

— **L'auscultation cardio-vasculaire**

met en évidence un souffle systolique de base, siégeant au foyer aortique.
Les pouls périphériques ne sont pas perçus, sauf au niveau des carotides.

L'indice oscillométrique est nul aux membres inférieurs.

A l'orthodiogramme on note une petite cardiomégalie et une diminution discrète du volume du bouton aortique.

E.C.G. : surcharge ventriculaire droite.

Une exploration plus complète permettant de préciser l'anomalie cardio-vasculaire n'a pu être effectuée.

— **Bilan hormonal**

LH = 40 UI.

17-cétost. = 2,72 mg/24 h.

17-OH = 5,3 mg/24 h.

Phénolstéroïdes : 4 γ.

Préganandiol : 0,48 mg.

— **Bilan radiologique**

UIV : normale.

Squelette : cubitus valgus ;

raccourcissement du 4^e métatarsien.

— **Coelioscopie**

Pas d'utérus visible.

Existence de deux trompes reliées à leur partie proximale par un tractus fibreux.

Ovaire droit (ou gonade droite) de la taille d'une amande.

Pas d'ovaire visible à gauche.

— **Caryotype**

Chromatine sexuelle négative.

45, X.

OBSERVATION N° 2

Mlle CO... Martine, âgée de 18 ans, nous est adressée pour bilan d'une aménorrhée primo-secondaire.

— **Antécédents familiaux**

Rien à signaler.

— **Antécédents personnels**

— Otite chronique dans l'enfance ayant entraîné une surdité à gauche.

— Aurait été réglée une seule fois à l'âge de 15 ans.

— **Examen somatique**

Aspect gynoïde sans anomalies dysmorphiques de la série turnérienne.
Elle mesure 1 m 47 et pèse 55 kg.

— **Caractères sexuels secondaires**

Subnormaux :

P₂,
A₁,
S₂.

— **Examen gynécologique**

Vulve infantile.

Vagin étroit, de profondeur normale.

Le toucher rectal perçoit un utérus mais pas d'ovaire.

— **Bilan hormonal**

LH = 80 UI.

17-CS = 5,4 mg/24 h.

17-OHCS = 11,5 mg.

Phénolstéroïdes : 4 γ/24 h.

Prégnandiol : 0,38 mg.

— **Coelioscopie**

Hypoplasie utérine majeure.

Ligaments ronds très hypoplasiques.

Trompes normales.

Ovaire gauche : aspect de bandelette fibreuse.

Ovaire droit : en noyau de datte.

— **Caryotype**

Chromatine sexuelle négative.

45, X.

Malheureusement, la malade n'a pu subir un bilan plus complet, radiologique en particulier.

OBSERVATION N° 3

Mlle PAL... Jeanine, 17 ans, nous est adressée pour bilan coelioscopique d'un retard pubertaire associé à une petite taille.

— **Antécédents familiaux**

Père et mère sont de petite taille : 1 m 56.

Un frère de taille normale.

— **Antécédents personnels**

Croissance régulière mais la taille reste toujours inférieure à la normale.

Actuellement, elle mesure 1 m 38 et pèse 32,7 kg.

Age mental normal, hormis un certain puérilisme.

— **Examen somatique**

Morphogramme de type androïde avec discrète brachyskélie.

Thorax large avec augmentation de l'écartement mamelonnaire.

Nombreux nœvi cutanés disséminés.

Palais ogival.

Cubitus valgus.

Implantation basse des cheveux sur la nuque sans ptéridium colique.

— **Le retard pubertaire** se traduit par :

- une insuffisance de développement des caractères sexuels secondaires
P_s
A_s
S_s ;
- une vulve infantile ;
- le toucher rectal perçoit un petit utérus mais pas d'annexes.

— **Bilan hormonal**

FSH supérieur à 200 US.

17-cétostéroïdes : 4,27 mg/24 h.

— **Bilan radiologique**

UIV : normale.

Squelette :

raccourcissement bilatéral des 4^e et 5^e métacarpiens ;

Cubitus valgus.

— **Dermatoglyphes**

Pas d'anomalie.

— **Coelioscopie**

Utérus et trompes hypotrophiques.

Bandelette blanchâtre à gauche.

Pas de gonade visible à droite.

La biopsie de la bandelette montre un tissu fibreux sans aucun élément cellulaire glandulaire.

— **Caryotype**

Chromatine sexuelle positive à 10 %.

Caryotype : mosaïque 45, X / 46, Xq +.

Caryotype étudié à partir d'une culture de leucocytes et d'un fragment d'aponévrose abdominale.

OBSERVATION N° 4

Mlle DE... Jacqueline, âgée de 17 ans, nous est adressée par un service de médecine, où elle était hospitalisée en raison d'une anémie ferriprive, pour coelioscopie motivée par un phénotype turnérien typique et une aménorrhée secondaire.

— **Antécédents familiaux**

— Père inconnu.

— Mère serait normale.

— Deux 1/2 sœurs et un 1/2 frère normaux.

— **Antécédents personnels**

- Ménaques à 14 ans.
- Spanioménorrhée jusqu'à l'âge de 16 ans, où les règles surviennent régulièrement tous les deux mois pendant 3 à 7 jours.
- Puis aménorrhée de 4 mois et nouvelle menstruation provoquée par un traitement hormonal non précisé.
- Puis s'installe à nouveau une aménorrhée.

— **Examen somatique**

Taille 1 m 43, poids 37 kg.

— **Nombreux stigmates turnériens**

Visage :

hypertélorisme, épicanthus ;
implantation basse des cheveux sur la nuque ;
rétrognathisme.

Cou :

ptérygium coli.

Thorax :

augmentation de l'écartement mamelonnaire.

Membres :

microskélie ;
cubitus valgus ;
brachydactylie ;
ongles plats et étroits ;
orteils courts et larges.

— **Examen gynécologique**

Caractères sexuels secondaires : S2, A2, P2.

Organes génitaux externes subnormaux.

Le toucher rectal perçoit un petit utérus mais pas d'annexes.

— **Développement intellectuel**

Pas de retard psychique marqué.

— **Examen général**

Auscultation cardiaque : TA 11/8, pouls 84.

Rythme sinusal régulier.

Souffle proto et mésosystolique discret siège au 3^e espace IG, sans irradiation.

Examen neurologique : normal sauf une aréflexie achilléenne bilatérale.

— **Bilan hormonal**

LH = 14 UI.

17-cétostéroïdes = 1,35 mg/24 h.

17-OHCS = 1,72 mg/24 h.

Phénolstéroïdes = 4 γ.

Préganandiol = 0,15 mg.

— **Bilan radiologique**

UIV : normale.

Squelette :

anomalie transitionnelle L₅-S₁ ;
 brièveté des 3^e, 4^e et 5^e métacarpiens ;
 brièveté des 3^e et 4^e métatarsiens ;
 absence de styloïde cubitale.

— Bilan coelioscopique

Utérus très hypoplasique.
 Ligaments ronds hypoplastiques.
 Trompes normales.
 Deux ovaires de volume subnormal et d'aspect fonctionnel.

— Caryotype

Chromatine sexuelle positive : 46, xx.
 Cassure au niveau d'un chromosome du groupe C (6-12) retrouvée à l'étude de 26 cellules.

En effet, la seule observation présentant un phénotype turnérien caractéristique n'est en fait pas, génétiquement, un syndrome de TURNER.

DISCUSSION

Il nous semble intéressant de rapporter conjointement ces quatre observations qui montrent la difficulté de préciser le cadre nosologique du syndrome de TURNER.

A notre sens, les trois premières observations font partie intégrante du syndrome. Pourtant, aucune n'est caractéristique.

Les deux premières ne sont pas discutables. Elles associent l'infantilisme, la dysgénésie gonadique et la formule haplo x ; seules manquent les dysmorphies habituellement rencontrées.

— En effet, dans l'observation n° 1, on note seulement un cubitus valgus et un raccourcissement du 4^e métatarsien, signe dont on connaît le peu de spécificité.

— Dans l'observation n° 2, il n'y en a aucune mais on peut regretter l'absence de radiographies du squelette.

On remarque toutefois que la surdité post-otique a déjà été signalée à côté des surdités congénitales.

— Toutefois, ces deux observations s'écartent du schéma classique :

La n° 2 par l'existence d'une menstruation spontanée, ce n'est d'ailleurs pas exceptionnel.

3 cas sur 59 colligés par LAMY ;

Cas de ZARATE, MONARDO, LINDSTEN (2 cas) ;

1 cas de SERMENT, 1 cas de JOB ;

Et le cas de BAHNER avec grossesse.

La n° 1 par ses anomalies gonophoriques.

- L'existence d'une formation gonadique unilatérale n'est pas exceptionnelle puisque rencontrée 3 fois sur les 21 cas de LAMY explorés par coelioscopie ou laparotomie.

- Par contre, l'absence de formation utérine semble plus exceptionnelle, encore que l'on pourrait nous objecter qu'un utérus très hypoplasique puisse passer inaperçu à la coelioscopie.

L'absence de col à la vaginoscopie semble pourtant l'affirmer.

Ce fait ne semble pas rare aux pédiatres, et LISSER l'aurait noté 17 fois sur 35.

L'OBSERVATION N° 3 ne fait pas partie du syndrome de TURNER, si l'on souscrit à la classification de SERMENT et coll., puisqu'il s'agissait d'une mosaïque.

Il nous semble que séparer les dysgénésies de petite taille du syndrome de TURNER sur un seul critère cytogénétique peut conduire à des imprécisions.

En effet, beaucoup de XO se seraient peut-être révélés être des mosaïques si les études avaient porté sur un nombre plus important de cellules ou sur des cultures de différents tissus en plus de celle des leucocytes.

Mais cette explication a été réfutée par les travaux de SCHLEGEL.

Il faut tout de même souligner qu'il s'agit d'une mosaïque sans population cellulaire normale puisque 45 X/46 XXq+, donc :

mi-turnérienne haplo x ;

mi-diplo x mais anormal puisque trisomique pour une portion de l'x.

Quant à l'*observation n° 4*, nous pensons qu'il s'agit d'un phénotype turnérien isolé, ce syndrome ayant été décrit sous de nombreux éponymes :

« Syndrome de ULLRICH », « Syndrome de NOONAN », encore appelé par NORA « XX TURNER Phénotype ».

Encore faut-il souligner que l'on ne peut éliminer formellement un vrai syndrome de TURNER :

1 - Car il en a été observé avec caryotype XX :

- 2 cas rapportés par LAMY ;
- 1 cas rapporté par DECOURT ;
- 1 cas rapporté par JOB ;
- 1 cas rapporté par HADDAD.

2 - Car nous l'avons vu, l'existence de menstruations n'est pas un argument formel, d'autant que cette jeune fille n'a jamais eu un cycle normal et présente maintenant une aménorrhée secondaire.

3 - Car des ovaires normaux, voire gros, ont été rapportés dans des cas où le caryotype était XO (LAMY).

C'est devant l'association de ces trois éléments discordants que nous pensons devoir classer cette observation dans le « XX TURNER PHENOTYPE » de NORA.

Cet auteur souligne, comme nous l'avons noté dans notre observation, la richesse du syndrome dysmorphique.

Etudiant 24 anomalies considérées comme évocatrices du syndrome de TURNER par LEMLI et SMITH, NORA trouve 69 % dans les cas de « XX TURNER PHENOTYPE » contre 65 % chez les « XO TURNER SYNDROME ».

Il nous reste à discuter l'anomalie autosomique. La cassure d'un chromosome du groupe C, si elle a déjà été rapportée à plusieurs reprises, n'a jamais été observée dans ce syndrome.

La seule observation que nous ayons trouvée dans la littérature, accompagnée de stigmates turnériens, était une translocation d'un bras court d'un chromosome du groupe C (12) sur un chromosome du groupe F (19) (KAPLAN).

Enfin, l'étude globale de ces observations nous amène à reposer le problème des relations caryotype-phénotype.

Schématiquement, on a pu dire que la perte d'un chromosome X expliquait le syndrome de TURNER :

- Les anomalies du bras court expliquant le nanisme et les malformations ;
- Les anomalies du bras long expliquant la dygénésie gonadique.

Ceci est mieux précisé par Patricia JACOBS (tableau).

En fait, des observations comme notre quatrième troublent cette explication puisque l'anomalie constatée était sur un autosome ; à moins, là encore, d'évoquer une mosaïque passée inaperçue ou, comme NORA, une délétion microscopique du bras court de l'X.

Il faut rappeler que certains, tels CRUVEILLER et LAFOURCADE, considèrent la dystrophie turnérienne comme un état malformatif aspéciifique, habituellement associé à une aberration chromosomique, sans qu'il soit possible d'établir entre l'une et l'autre une relation causale simple.

En conclusion, il est curieux de constater que, parmi ces quatre cas, le seul qui paraissait cliniquement évident n'était pas un syndrome de TURNER.

Les trois autres, bien que non caractéristiques, font partie intégrante du syndrome.

C'est la publication de telles observations plus ou moins erratiques, qui permettra peut-être d'obtenir une idée plus précise de ces états malformatifs.

B I B L I O G R A P H I E

1. BAHNER F., G. SCHWARTZ, D.G. HARNDEN, P.A. JACOBS. — A fertile female with XO sex chromosome constitution - Lancet, 1960, 2, 100.
2. BRICAIRE H., R. TOURNEUR, J. LEPRAT, J.L. DE GENNES. — Les dysgénésies gonadiques avec hémorragies pseudo-menstruelles.
3. CRUVEILLER, LAFOURCADE. — La dystrophie turnérienne du garçon - Journées parisiennes de Pédiatrie, 1968, 215-224.
4. DECOURT J., J.P. MICHAUD, G. OELZANT. — Syndrome de Turner avec caryotype féminin normal - Rev. Franç. Endocr. Clin., 1, 1960, p. 321.
5. GREENBLATT R.B. — Ovogonia in rudimentary gonads in a case of turners syndrome with male sex chromatin pattern - J. Clin. Endocr., 1958, 18, 227.
6. HELLER R.H. — The Turner phénotype in the male - J. Pédiat., 1965, 66, 48.
7. HOFFENBERG R. — Gonadal dysgenesis with menstruation - J. Clin. Endoc., juillet 1957, 17, n° 7, 902-906.
8. JOB J.C., P. CANLORBE, A. ROSSIER. — Aspects cliniques du syndrome de Turner chez l'enfant - Ann. Pédiat., 42, 6/2, 2 fév. 1966, 119-127.
9. JOSSO N. — Le syndrome de Turner - Gaz. Méd. France, 15-2-1968, 75, n° 5, 1031-1036.
10. JOSSO N. — Turner familial - Semaine Hôp. Paris, 1963, 39, 775.
11. KAPLAN M., R. GRUMBACH. — Trisomie partielle pour le bras court du chromosome 12. Etude clinique d'une observation - Ann. Pédiat. n° 40/10, 2-10-1966, 2329, p. 597.
12. LAMY M., J. DEGROUCHY, N. JOSSO, A. DITAN. — Anomalies des gono-somes - Rapp. 20^e Cong. Ass. Pédiat. Lang. Franç., Nancy 1965, Exp. de Paris, T. III, p. 41.
13. MONARDO. — Dysgénésie gonadique chez une femme après 17 ans de règles régulières - Am. J.O.G., 1-1-1965, n° 1, 106-109.
14. MOZZI CONACCI P., C. ATTAL, R. GORIN. — Sur un cas de syndrome de Noonan - Ann. Pédiat., 1970, vol. 17, n° 3, 220-226.
15. NOOMAN J.A. — Hypertéléorisme avec phénotype de Turner - Am. S. Dis. Child, oct. 1968, 116, n° 4, 373-380.
16. NORA J.J. — Direct familial transmission of the turner phenotype - Am. S. Dis. Child. 116, oct. 1968, p. 343.
17. PATRICIA A., JACOBS. — Structural abnormalities of the sex chromosomes - British Med. Bul., janv. 1969, vol. 25, n° 1.
18. RAPPAPORT B. — Le syndrome de Turner - Ann. Pédiat. 42 (11/3), 223-229, 2 mars 1966.
19. ROUGES J. — Le syndrome de Turner - Thèse Toulouse, 1970.
20. SERMENT, P. LAFFARGUE, B. BLANC, L. PIANA. — Essais de classification des hypogonadismes primitifs chez les sujets de phénotype féminin - La Revue française d'Endocrinologie clinique, juillet-août 1969, tome 10, n° 4.
21. SUMMIT ROBERT L. — Turner syndrome and noonan's syndrome - The J. of Ped., janv. 1969, vol. 74, n° 1, p. 155.
22. TURPIN, LEJEUNE. — Les chromosomes humaines - Gauthier-Villards, éd. Paris, 1965.

23. ZARATE, GARCIA, J.A. REYES. — Turner's phenotype with menstruation, XO karyotype and germ cells in the ovary - Obst. and Gyn., June 1969, vol. 33, n° 6, 818-821.
24. DEMINATTI M., M. VITSE, J.C. BOULANGER, A. KINE, N. JACQUELOT. — Une observation de cassure d'un chromosome C - Ann. Génét., 1971, 14, n° 9, 235-239.
25. QUICHAUD J., J. de GROUCHY, M. VITSE, I. EMERIT, A. DUBREUIL. — Syndrome de Turner 45, XO/46, XXq+ - Annales d'Endoc., 1970, 31, n° 6, 1153-1155.

DISCUSSION

M. NETTER. — Je ne suis pas tout à fait d'accord sur la quatrième observation, car je me demande ce qui peut bien autoriser à faire un diagnostic de syndrome de Turner.

Cette malformation que vous nous avez montrée ne ressemble pas du tout à un Turner ; il est probable qu'il s'agit d'une dystrophie osseuse tout à fait différente. Pour qu'il y ait Turner, il faut un certain nombre d'éléments : une élévation des gonadotrophines urinaires, l'absence d'ovaire... Or, cette fille a des ovaires, elle a des gonadotrophines normales.

Je n'ai pas très bien compris non plus l'intérêt de doser la LH urinaire plutôt que les gonadotrophines totales. Vraiment, je ne vois aucun argument pour classer ce sujet en « Turner ».

M. MUSSET. — L'aspect macroscopique de la gonade dans la quatrième observation n'est pas celui de la bandelette du syndrome de Turner : une biopsie ovarienne faite à l'occasion de la coelioscopie aurait été certainement fort utile.

Par ailleurs, avez-vous pratiqué une urographie intra-veineuse ?

M. BOULANGER. — Elle a été faite, elle était normale.

M. MUSSET. — Les études bibliographiques que nous avons menées, P. MULLER, A. NETTER et moi-même, semblent démontrer que l'absence complète d'utérus s'accompagne d'agénésie rénale.

La coelioscopie se révélant souvent insuffisante pour apprécier exactement l'état d'utérus atrophiques, une épreuve aux oestrogènes ou aux H.M.G. eut également été nécessaire.

M. BOULANGER. — Je dois dire que je pressentais cette critique. J'avais lu et relu vos travaux sur les associations entre les anomalies utérines et rénales avant de présenter cette communication, et je suis heureux d'avoir votre avis.

Malgré tout, si on ne pouvait l'affirmer à la coelioscopie, le fait qu'il n'y ait pas de col visible à la vaginoscopie nous a semblé donner un faisceau d'arguments pour penser que cette malade n'avait pas d'utérus.

En ce qui concerne la quatrième observation, nous nous sommes bien gardés de l'appeler syndrome de Turner, puisque cette jeune fille a des ovaires, mais elle a, d'autre part, un signe d'Archibald et un ensemble de dysmorphies de la série turnérienne. C'est pourquoi nous l'avons présentée conjointement aux trois observations de dysgénésie gonadique.