

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Un dysgerminome bilatéral : une présentation rare du syndrome de Swyer

M. NISOLLE (1), F. KRIDELKA (2), V. FRIDMAN (3), A. CLAUDOT (4), S. LORQUET (5), J.M. FOIDART (6)

**RÉSUMÉ :** Le syndrome de Swyer est une dysgénésie gonadique pure associant un phénotype féminin, un caryotype XY et la présence d'un utérus. Ce syndrome est habituellement diagnostiqué à l'adolescence lors de l'exploration d'une aménorrhée primaire. Nous rapportons le cas d'une patiente chez qui ce diagnostic n'a pu être posé qu'à l'âge de 25 ans lors de la découverte d'une néoplasie gonadique bilatérale.

La découverte de la présence d'un chromosome Y chez un sujet de phénotype féminin, présentant une dysgénésie gonadique pure devrait conduire à l'exérèse préventive des gonades à l'adolescence étant donné le risque élevé de dégénérescence.

### A BILATERAL DYSGERMINOMA : A RARE PRESENTATION OF THE SWYER SYNDROME

**SUMMARY :** Swyer syndrome is a pure gonad dysgenesis associating 46 XY karyotype, primary amenorrhea, presence of female internal genital tract and bilateral streak gonads in a phenotypic female. The diagnosis is usually made at adolescence when the primary amenorrhea is investigated. We report the case of a 25-year-old XY woman who developed a bilateral dysgerminoma from undifferentiated gonads.

**KEYWORDS :** Primary amenorrhea - Pure gonad dysgenesis - Dysgerminoma - 46 XY female

### INTRODUCTION

La dysgénésie gonadique pure connue sous le nom de syndrome de Swyer correspond à l'association d'un phénotype féminin, d'un caryotype XY et de la présence d'un utérus. Le diagnostic est, en général, posé lors de la mise au point d'un retard pubertaire ou d'une aménorrhée primaire à l'adolescence.

Nous rapportons le cas d'une patiente chez laquelle le diagnostic n'a pu être posé qu'à l'âge de 25 ans lors de la découverte d'une néoplasie gonadique bilatérale.

### DESCRIPTION DU CAS

La patiente, âgée de 25 ans, d'origine roumaine, se présente en consultation d'urgence en Gynécologie pour un épisode de douleur pelvienne survenue brutalement.

Dans ses antécédents, elle signale une aménorrhée primaire pour laquelle aucun bilan étiologique n'a été effectué en Roumanie et pour laquelle elle a été placée sous pilule dès l'âge de 16 ans. Après plusieurs années, elle a présenté un nouvel épisode d'aménorrhée de 11 mois à l'arrêt de la pilule; aucun bilan complémentaire n'a été réalisé.

La patiente vit en Belgique depuis 3 ans. Elle est en aménorrhée depuis 7 mois suite à l'arrêt de sa contraception orale pour un désir de gros-

sesse. Depuis lors, elle se plaint de bouffées de chaleur.

À l'examen gynécologique réalisé en salle d'urgences, une masse annexielle bilatérale est palpée, l'une dans le cul-de-sac de Douglas, sensible et, l'autre, au niveau de la fosse iliaque droite.

À l'échographie, une masse annexielle bilatérale de 6 cm est mise en évidence au sein de laquelle des calcifications sont observées.

Le CT-Scan pelvien révèle la présence de deux formations expansives annexielles comportant quelques concrétions calcifiées centimétriques bilatérales. Ces lésions sont bien délimitées et mesurent 6 cm de grand axe. Vu l'aspect très hétérogène charnu de ces masses et des calcifications, la première hypothèse retenue a été celle de kystes dermoïdes (figure 1). L'examen n'a par ailleurs pas démontré la présence de liquide dans la cavité péritonéale.

D'un point de vue biologique, il n'existe pas de syndrome inflammatoire (CRP : 0.1 mg/dl, GB : 7.600/mm<sup>3</sup>) et le test de grossesse est négatif. Des taux hormonaux compatibles avec la ménopause sont notés : oestradiol < 10 pg/ml; FSH : 108,5 mU/ml; LH : 31 mU/ml. Les taux d'androgènes sont normaux : testostérone 0,16 pg/ml; DHEA sulfate 164 µg/ml; SHBG 52 mmol/l. Les marqueurs tumoraux sont dans les limites de la normale : CA - 125 : 23,9 U/ml; CEA : 0,9 ng/ml.

Une coelioscopie est réalisée en urgence et confirme la présence d'une masse ovarienne bilatérale de 6 cm de diamètre, dont une biopsie est réalisée étant donné que la kystectomie ovarienne initialement prévue n'a pu être réalisée (figure 2). L'utérus quant à lui était de petite taille.

(1) Professeur, chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR de la Citadelle, Liège

(2) Docteur, Chef de Clinique associé, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR de la Citadelle, Liège

(3) Docteur, Chef de Clinique, Service d'Anatomopathologie, CHU Sart-Tilman, Liège

(4) Docteur, Service de Gynécologie-Obstétrique, Virton

(5) Etudiante de 3ème Doctorat Médecine

(6) Professeur, Chef de Département, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR de la Citadelle, Liège



Figure 1 : CT-Scan pelvien: Présence d'une masse charnue hétérogène bilatérale

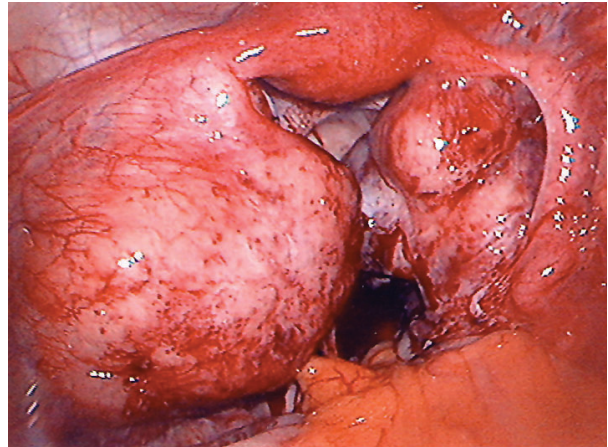


Figure 2 : Coelioscopie : Masse ovarienne bilatérale adhérente au ligament large

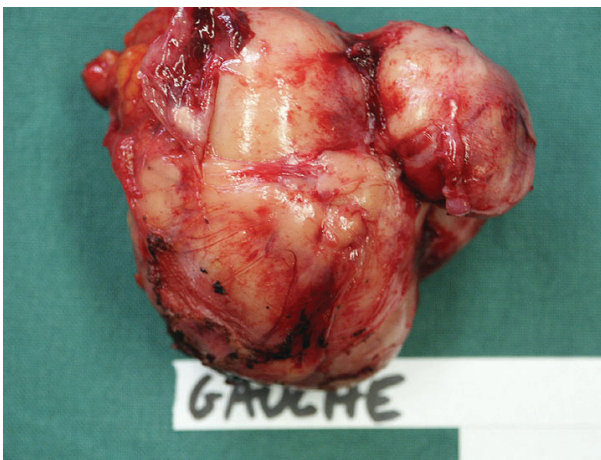


Figure 3 A : L'ovaire gauche est augmenté de taille et d'aspect tumoral.



Figure 3 B : Macrosomiquement, l'ovaire est remplacé par une masse tumorale d'aspect jaunâtre de consistance molle

A l'histologie, les quatre fragments sont formés d'une prolifération de cellules cohésives, s'agençant sous forme de petits îlots séparés par d'épaisses travées de tissu conjonctif soutenant un discret infiltrat de type lymphocytaire. Au vu de ce résultat, la première hypothèse retenue a été celle d'un dysgerminome bilatéral.

Devant un diagnostic de cancer ovarien bilatéral associé à une ménopause précoce chez une jeune femme de 25 ans, la patiente a été adressée dans notre service pour prise en charge thérapeutique.

La mise au point préopératoire complémentaire ayant consisté en la réalisation d'un PET-Scan n'a mis en évidence aucune lésion à distance. Le caryotype, prélevé lors de l'hospitalisation dans le service référent, est de type 46 XY contenant le gène SRY .

Nous avons donc réalisé une laparotomie médiane au cours de laquelle une annexectomie bilatérale a été pratiquée. L'annexe gauche était

fortement adhérente au ligament large et a justifié une uretérolyse; par contre, l'annexe droite était libre. Du liquide péritonéal a été prélevé pour une analyse cytologique. La palpation des vaisseaux iliaques primitifs et para-aortiques a permis de détecter de petites adénopathies non suspectes, qui ont néanmoins été prélevées. Une omentectomie a également été réalisée. L'intervention ainsi que la période post-opératoire se sont déroulées sans aucune complication.

Nous n'avons donné aucune information à la patiente quant à son caryotype. L'explication fournie fut celle de l'existence d'une masse ovarienne bilatérale de type néoplasique développée à partir d'ovaires en bandelette, responsables de l'aménorrhée primaire et de la ménopause précoce.

L'analyse histologique définitive a confirmé le diagnostic de dysgerminome bilatéral infiltrant les couches musculaires de la trompe gauche et le ligament large gauche (figure 3 et

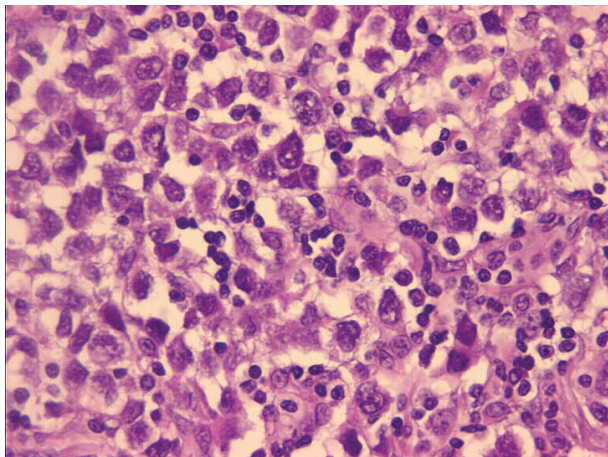


Figure 4 : Histologie : Dysgerminome

Les cellules sont de grande taille, possèdent une quantité importante de cytoplasme ; les noyaux sont modérément pléomorphes, irréguliers de contour et souvent centrés par un volumineux nucléole. Les mitoses sont nombreuses.

4). Les 4 ganglions ainsi que l'épiploon étaient indemnes d'infiltration. Selon la classification de la FIGO, il s'agit d'un stade IIb. Quatre cures de chimiothérapie adjuvante de type BEP associant la Bléomycine, l'Etoposide et le Platine ont été proposées à la patiente en post-opératoire.

## DISCUSSION

La différenciation sexuelle féminine ou masculine se déroule en plusieurs étapes. Suite à la détermination du sexe chromosomique, la gonade indifférenciée se transforme soit en testicule sous l'influence du gène SRY, soit en ovaire en l'absence de celui-ci. Chez l'homme, l'involution des canaux de Müller est liée à la sécrétion testiculaire du MIF (Mullerian Inhibiting Factor) par les cellules de Sertoli (1).

L'association d'un phénotype féminin et d'un caryotype de type XY est rare et correspond le plus souvent à un trouble de la sensibilité aux androgènes, encore connu sous le nom de testicule féminisant. Dans ce syndrome, l'utérus est absent puisque la gonade est de type testiculaire et secrète le MIF (2).

Par contre, l'association d'un phénotype féminin, d'un caryotype de type XY et la présence d'un utérus est exceptionnelle. En effet, il s'agit d'une dysgénésie gonadique pure, connue sous le nom de syndrome de Swyer dans lequel la gonade est totalement indifférenciée et présente un aspect caractéristique en bandelette. Dans ce cas, l'absence de différenciation de la gonade en testicule est responsable de l'absence de sécrétion du MIF et, donc, de la présence d'un status gynécologique interne de type féminin. Environ 20% des dysgénésies gonadiques

pures de type 46 XY sont expliquées par une mutation ou une délétion au niveau du SRY (3). Dans le cas décrit, la présence du gène SRY a été confirmée par PCR. La détermination de la gonade indifférenciée en testicule dépend non seulement du SRY, gène localisé sur le bras court du chromosome Y, mais également du gène SOX9. Dans certains cas, une délétion ou une mutation du gène homéobox SOX9 pourrait être responsable de l'indifférenciation gonadique (2). Ce dernier est responsable de la transcription du MIF lors de l'embryogenèse. Les gènes SRY et SOX9 sont donc deux gènes impliqués dans la détermination testiculaire. Ils sont coexprimés au niveau urogénital masculin alors qu'ils ne sont pas chez l'embryon de type XX. La poursuite des investigations sur le plan moléculaire s'avère nécessaire afin de déterminer le rôle d'autres facteurs dans la différenciation de la gonade indifférenciée en testicule.

L'aménorrhée primaire associée à un taux hormonal compatible avec la ménopause doit faire évoquer le diagnostic d'insuffisance gonadique primitive (hypogonadisme hypergonadotrope), et devrait mener à une mise au point étiologique. Notre patiente n'a malheureusement pu bénéficier d'un tel bilan en Roumanie et cela explique ce mode de présentation peu habituel du syndrome de Swyer.

En effet, le diagnostic du syndrome de Swyer dans le décours d'une douleur pelvienne est peu fréquent. En 1995, Morsy et al. ont déjà posé le diagnostic de syndrome de Swyer chez une patiente de 27 ans, suite à la découverte d'une masse ovarienne unilatérale responsable de douleurs abdominales aiguës (4). Il s'agissait d'une tumeur ovarienne associant un dysgerminome et un gonadoblastome mixte. Dans notre cas clinique, c'est le diagnostic d'une masse ovarienne bilatérale qui s'est révélée être de nature néoplasique qui a permis de révéler le syndrome de Swyer.

Le dysgerminome est entièrement composé de cellules germinales indifférenciées, ne conservant plus aucune possibilité de différenciation ultérieure. De plus, ces cellules ne possèdent aucune capacité de sécrétion hormonale (5). Notre patiente ne présentait aucun signe d'hyperandrogénie tant au niveau clinique que biologique.

La présence d'un chromosome Y chez un individu du phénotype féminin est associée à un risque accru de dégénérescence gonadique. Les gonadoblastomes et les dysgerminomes sont les types histologiques les plus fréquemment observés. Le risque de gonadoblastome / dysgermi-

nome augmente avec l'âge, atteignant 50 à 70% dans la 3ème décennie et 80% à 40 ans. L'exérèse des gonades en bandelette représente l'attitude préventive de choix, dès que le diagnostic est posé (4).

Par contre, lorsqu'il s'agit d'un testicule féminisant, il est recommandé d'effectuer l'exérèse des testicules, généralement ectopiques, après l'installation de la puberté et du développement des glandes mammaires sous l'effet des œstrogènes. En effet, le risque de développer une pathologie néoplasique à partir des gonades est de 4% à 25 ans et atteint 33% à 50 ans (6).

L'aménorrhée primaire de notre patiente n'ayant pas attiré l'attention, le diagnostic n'a pu être posé que tardivement, suite au développement d'une néoplasie gonadique bilatérale. La patiente n'étant pas informée de son caryotype, l'hystérectomie n'a pas été réalisée. De plus l'hypoplasie utérine ne permettra sans doute pas l'implantation d'embryons éventuellement obtenus par les techniques de fécondation in vitro et dons d'ovocytes.

L'analyse de ce cas clinique nous amène à proposer quelques recommandations.

1) Toute aménorrhée primaire associée à des taux hormonaux compatibles avec une ménopause précoce devrait mener à la réalisation d'un caryotype.

2) La présence d'un chromosome Y chez un sujet de phénotype féminin devrait conduire à l'exérèse préventive des gonades en bandelette en raison du risque élevé de dégénérescence.

3) En cas de dysgénésie gonadique pure, la dégénérescence peut survenir dans l'enfance ou l'adolescence, la chirurgie préventive est à proposer dès que possible.

Il est évident qu'une démarche diagnostique dès l'adolescence aurait permis d'éviter le développement d'une tumeur néoplasique bilatérale chez une jeune femme de 25 ans.

## RÉFÉRENCES

1. Sadler TW.— *Medical Embryology*. Seventh edition. Williams and Wilkins, Baltimore. 1995, 272-311.
2. Mac Laughlin DT, Donahoe PK.— Mechanisms of disease : sex determination and differentiation, *N Engl J Med*, 2004, **350**, 367-378.
3. Coutin AS, Hamy A, Fondevilla M et al.— Pure 46 XY gonadal dysgenesis. *J Gynecol Biol Reprod*, 1996, **25**, 792-796.
4. Morsy AH, Fadly A, Mokhtar S, et al.— Swyer syndrome : an unusual presentation. *Int J Gynecol Obstet* 1995, **49**, 185-186.
5. Talerman A.— Germ cell tumors of the ovary. In : *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. Fifth edition. Springer Verlag, New-York. 2002, 967-1034.
6. Robboy SJ, Bentley RC, Russell P.— Embryology of the female genital tract and disorders of abnormal sexual development. In : *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. Fifth edition. Springer Verlag, New-York. 2002, 3-36.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr M. Nisolle, Service de Gynécologie, CHR de la Citadelle, 4000 Liège.