

Syndrome de Wolfram et Hypogonadisme

Azzoug S, Nasri A, Bellarbi D, Rabehi L, Chentli F
Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques CHU Bab El Oued Alger

Introduction : Le syndrome de Wolfram (SW) est une maladie génétique autosomale récessive liée à la mutation du gène Wolframine localisé sur le bras court du chromosome 4. Il associe un diabète sucré, un diabète insipide, une atrophie optique et une surdité. D'autres pathologies endocriniennes et non endocriniennes peuvent être associées dont l'hypogonadisme. Nous rapportons les observations de deux frères atteints du SW et qui ont un hypogonadisme.

Observations : Le premier patient est âgé de 19 ans, il est issu d'un mariage consanguin du premier degré dans une famille dont 4 membres (2 frères et 2 sœurs sont atteints d'un SW). Il est porteur d'un SW associant un diabète sucré diagnostiqué à l'âge de 3 ans, une atrophie optique et une surdité de perception. A l'examen clinique le patient présentait des signes d'hypogonadisme avec une gynécomastie bilatérale et une hypotrophie testiculaire bilatérale. Le bilan biologique était en faveur d'un hypogonadisme hypergonadotrope. Le frère du patient âgé de 25 ans également porteur d'un SW associant un diabète sucré, une atrophie optique, une surdité de perception, une ataxie et une dysautonomie vésicale présente des signes cliniques d'hypogonadisme, une gynécomastie bilatérale et une hypotrophie testiculaire bilatérale.

Discussion : Le syndrome de Wolfram ou DIDMOAD pour Diabetes Insipidus, Diabetes mellitus, Optic atrophy and deafness est une maladie neurodégénérative caractérisée par un diabète sucré insulino-dépendant, un diabète insipide, une atrophie optique bilatérale et une surdité neurosensorielle. Des signes neurologiques, une hypotonie des voies urinaires et des troubles psychiatriques peuvent être associés [1]. C'est une maladie génétique à transmission autosomale récessive qui a été décrite pour la première fois par Wolfram et Wagener en 1938. Le gène responsable WFS1 est localisé sur le chromosome 4 en 4p16, il code pour une protéine la wolframine située dans la membrane du réticulum endoplasmique [2]. Les formes mutantes de la wolframine prédisposent au stress oxydatif et à l'apoptose des cellules nerveuses et des cellules β pancréatiques [3]. Les anomalies endocriniennes sont fréquentes dans le SW. L'hypogonadisme primaire masculin est une manifestation classique du SW. Dans l'étude de Barrett, sept des dix patients de sexe masculin avaient un hypogonadisme primaire [4], la fréquence de l'hypogonadisme primaire était de 22.2% dans l'étude de Medlej [5]. Ces anomalies gonadiques sont en rapport avec un défaut d'expression de WFS1 dans le testicule, l'insuffisance ovarienne n'a par contre pas été rapportée dans le SW. Outre l'hypogonadisme masculin, des déficits hormonaux par dysfonction hypothalamo-hypophysaire ont été rapportés, le déficit en hormone de croissance (GH) est le plus fréquent rapporté dans 45% dans l'étude de Medlej [5], le retard statural est cependant rare à cause de la survenue tardive du déficit en GH. Le déficit corticotrope est également fréquent rapporté dans 20%, sa survenue peut avoir des conséquences gravissimes pour le patient [5].

Conclusion : L'atteinte gonadique est fréquente dans le SW, elle concerne le sexe masculin et est le plus souvent d'origine testiculaire. D'autres déficits hormonaux par dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire peuvent également survenir d'où la nécessité de faire une exploration hormonale exhaustive chez tout patient présentant un SW.

Références:

- 1°- Barrett TG, Bunday SE: Wolfram (DIDMOAD) syndrome. J Med Genet 1997, 34(10):838-841.
- 2°- Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E et al: A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). Nat Genet 1998, 20:143-148
- 3°- Yamada T, Ishihara H, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D et al: WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta-cells. Hum Mol Genet 2006, 15:1600-1609.
- 4°- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF Neurodegeneration and diabetes: U.K. nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet 1995, 346:1458-1463
- 5°- Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, Permutt A, Halaby G. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. J Clin Endocrinol Metab 2004, 89:1656-1661.