

Que peut révéler une puberté précoce associée à une petite taille ?

What can early puberty associated with short stature reveal?

Hamouda. S ^(1,2), Trabelsi. I ^(1,2), Gouja. M ⁽¹⁾, Ben Romdhane . M ^(1,2),
Ben Lakhal. A ⁽³⁾, Lahmer. L ⁽³⁾, Khalsi. F ^(1,2), Boussetta. K ^(1,2)

⁽¹⁾Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾Faculté de Médecine de Tunis, Université Al Manar, Tunis, Tunisie

⁽³⁾Service de Radiologie, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunisie

RÉSUMÉ :

La survenue d'une puberté précoce chez l'enfant doit faire l'objet d'une démarche diagnostique méthodique étant donné le pronostic statural final. Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 6 ans admise pour hypertrophie mammaire et des métrorragies. Elle présentait un léger retard mental, une obésité, des tâches faciales hyper-pigmentées, une hypertrophie mammaire avec un stade pubertaire de S2POAOM+, une masse abdominale, et paradoxalement un retard statural. Les investigations ont montré une puberté précoce périphérique (PPP), une hypothyroïdie périphérique, une hyper-prolactinémie et un adénome hypophysaire. Le diagnostic du Syndrome de Van Wyk and Grumbach (SVWG) a été alors posé. La patiente a bien évolué sous L-thyroxine avec une normalisation de la taille, une régression des kystes ovariens, et une amélioration des capacités intellectuelles. Ainsi, le SVWG doit être envisagé lorsqu'une PPP s'associe à une petite taille afin d'instaurer précocement une prise en charge adaptée.

Mots-clés : puberté précoce, hypothyroïdie, adénome hypophysaire, syndrome de Van Wyk and Grumbach, enfant.

ABSTRACT :

The management of precocious puberty in children demands a systematic diagnostic approach due to the potential risk of permanently stunted growth. Here, we present the case of a 6-year-old girl admitted for breast hypertrophy and metrorrhagia. She presented with mild mental retardation, obesity, facial hyperpigmentation, breast hypertrophy corresponding to pubertal stage S2POAOM+, an abdominal mass, and notably, paradoxically short stature. Subsequent investigations identified peripheral precocious puberty (PPP), peripheral hypothyroidism, hyperprolactinemia, and a pituitary adenoma. The diagnosis of Van Wyk and Grumbach Syndrome (VWGS) was established. The patient's condition significantly improved with L-thyroxine treatment, leading to height normalization, regression of ovarian cysts, and enhanced intellectual capacity. Therefore, VWGS should be considered in cases where PPP coexists with short stature, prompting early appropriate treatment.

Key words: precocious puberty, hypothyroidism, pituitary adenoma, Van Wyk and Grumbach syndrome, child.

Introduction

La puberté précoce (PP) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Elle est définie, chez la fille, par l'apparition d'un développement mammaire (S2 selon Tanner) avant l'âge de 8 ans [1]. Sous l'effet des stéroïdes sexuels, la vitesse de croissance s'accélère engendrant une avance staturale initiale. La PP peut être d'origine centrale ou périphérique. Dans la ma-

rité des cas, la PP est d'origine centrale par activation précoce de l'axe gonadotrope. Différentes étiologies de la PP périphérique (PPP) ont été identifiées notamment l'exposition aux stéroïdes exogènes, les tumeurs ovariennes ou une mutation survenant sur l'axe gonadotrope indépendamment des gonadotrophines [2]. La démarche diagnostique doit être méthodique, le pronostic étant essentiellement lié à

Auteur correspondant :

Dr Samia Hamouda : Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Faculté de Médecine de Tunis, Université Al Manar, 1006, Bab Saadoun, Tunis, Tunisie

Tel: 98 95 27 10

E-mail: samia.hamouda@gmail.com

la petite taille définitive. Il est ainsi inhabituel d'observer un retard statural au début des symptômes. Dans ce cas, il est impératif de rechercher d'autres anomalies, notamment endocriniennes telle qu'une hypothyroïdie. Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 6 ans qui consulte pour une hypertrophie mammaire et métrorragies avec un retard statural. Les explorations ont conclu à une PPP associée à une hypothyroïdie périphérique entrant dans le cadre du Syndrome de Van Wyk and Grumbach (SVWG).

Observation

Il s'agit d'une fille âgée de six ans, hospitalisée pour une hypertrophie mammaire avec des métrorragies. Elle était issue d'un mariage consanguin de premier degré et n'avait aucun antécédent pathologique notable. Depuis trois semaines, les parents ont constaté une augmentation du volume mammaire associé depuis dix jours à des métrorragies, asthénie et constipation. L'examen initial trouvait un retard de croissance disharmonieux avec un poids égal à 28 kg (+3DS), une taille à 103 cm (-2DS), et un index de masse corporelle à 26,4 (obésité de 2ème degré). Des tâches hyper-pigmentées infra-centimétriques au visage étaient notées. Le stade du développement pubertaire correspondait à S2 PO AO M+. L'examen abdominal trouvait deux masses abdominales bilatérales para-ombilicales fermes et faisant trois à quatre centimètres de grand axe. L'examen a également révélé une légère déficience mentale. L'âge osseux était égal à 3 ans et 6 mois, l'âge statural étant égal à 4 ans et demi. Le dosage hormonal FSH et LH était normal. L'échographie abdomino-pelvienne a montré des masses pelviennes kystiques multi-loculées d'origine ovarienne mesurant à droite 64 x 99mm et à gauche 51x90mm. L'utérus était de type pubère. L'IRM pelvienne a confirmé les données échographiques. Le syndrome de McCune-Albright, initialement suspecté, a été écarté devant l'absence de dysplasie fibreuse des os à la radiographie du fémur et un bilan phosphocalcique normal. La possibilité d'une tumeur ovarienne était également réfutée devant des marqueurs tumoraux négatifs. Devant l'obésité, le retard intellectuel, le retard statural et le retard de l'âge osseux, un dosage des hormones thyroïdiennes a été pratiqué et a conclu à une hypothyroïdie périphérique avec un taux de TSH à 100 μ U/ml et un taux de FT4 à 10.45 Pmol/l. Le dosage des anticorps anti thyropéroxydases (anti TPO) était revenu positif à 474UI/ml. L'échographie cervicale a montré une glande thyroïde de taille normale, d'écho-structure hétérogène et une hyper vascularisation. La scintigraphie thyroïdienne a montré une fixation homogène avec un aspect compatible avec une thyroïdite auto-immune. L'IRM cérébrale et hypophysaire a dévoilé une masse tissulaire intra et supra sellaïre correspondant à un adénome hypophysaire (Figure 1).

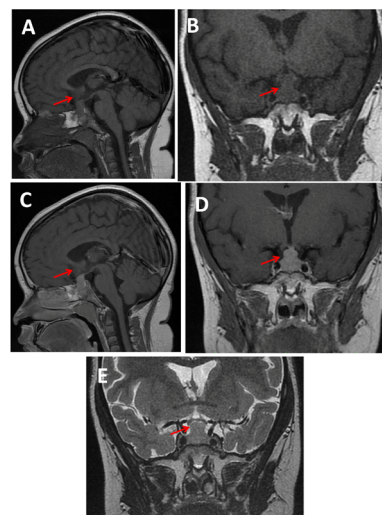


Figure 1: IRM cérébrale : Aspect typique d'un adénome hypophysaire. (A et B) : Acquisitions sagittale et coronale en pondération T1 sans injection de Gadolinium. Présence d'une masse intra et supra-sellaïre, en isosignal T1 au cortex cérébral, (C et D) : Acquisitions sagittale et coronale en pondération T1 avec injection de Gadolinium. Après injection de Gadolinium, la masse intra et supra-sellaïre montre un rehaussement modéré et homogène, (E) : Acquisition coronale en pondération T2. Masse intra et supra-sellaïre, en isosignal T2 au cortex cérébral réalisant le classique aspect en "bouchon de champagne". Le taux de prolactinémie était élevé à 20.8ng/l. Ainsi, le diagnostic de SVWG a été retenu devant l'association d'une PPP, une hypothyroïdie périphérique, une hyper-prolactinémie et un adénome hypophysaire. La patiente a été traitée par des hormones thyroïdiennes de synthèse à des doses progressives avec une évolution favorable : les métrorragies ont disparu, l'hypertrophie mammaire a régressé, un rattrapage statural et une amélioration du quotient intellectuel ont été acquis, et les taux des hormones thyroïdiennes se sont normalisés de même que l'échographie pelvienne.

Discussion

Nous avons rapporté une observation illustrée d'un tableau de PP avec, de façon inhabituelle, un retard statural et un retard de l'âge osseux. Ce fait clinique met en exergue le besoin d'une démarche diagnostique méthodique devant toute PP. L'association d'une PP avec une hypothyroïdie est rare et s'inscrit dans notre cas dans le cadre du SVWG. L'association PP et hypothyroïdie peut se voir dans 50% des cas d'hypothyroïdie sévère non traitée [3]. La cause d'hypothyroïdie chez ces enfants est le plus souvent une thyroïdite auto-immune ou une hypothyroïdie congénitale [3]. Chez notre patiente, le diagnostic d'une thyroïdite auto-immune a été évoqué devant les données de l'échographie cervicale et la scintigraphie thyroïdienne ainsi que le taux élevé des anticorps anti TPO. Néanmoins le retard d'âge osseux suggère que la pathologie a commencé vers l'âge de 3 ans, or la thyroïdite auto-immune

est peu fréquente à cet âge. D'autre part, les autres manifestations de notre patiente, telle que l'hyperprolactinémie, ne peuvent pas être expliquées par une thyroïdite auto-immune. En 1960, Van Wyk et Grumbach furent les premiers à décrire un syndrome réunissant une hypothyroïdie, PP et masses ovariennes bilatérales [4]. Depuis cette description initiale, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature et plusieurs hypothèses ont été avancées sur les mécanismes physiopathologiques du SVWG. Les hormones FSH et TSH partagent une même sous unité beta. Ainsi, une élévation importante du taux de TSH peut activer directement le récepteur de la FSH et induire la formation de masses ovariennes avec des signes d'imprégnations œstrogéniques notamment les métrorragies et le développement mammaire [4,5]. La prédominance des signes d'imprégnation œstrogénique est en faveur de cette hypothèse. En effet les filles atteintes présentent un développement mammaire, des kystes ovariens et une menstruation sans pilosité pubienne ni axillaire [4,6]. Une deuxième hypothèse suggère que les ovaires poly-kystiques peuvent être secondaires à une sensibilité accrue des ovaires aux gonadotrophines circulantes liée à un état d'hyperprolactinémie [6]. Celui-ci est expliqué par une stimulation des cellules lactotropes par la thyrotropin releasing hormone (TRH) [7]. Sur le plan clinique, devant un tableau de PP qui s'associe souvent à une avance staturale, le retard de croissance oriente vers l'hypothyroïdie. Cette association constitue un signe pathognomonique du SVWG. En effet l'action de l'hypothyroïdisme sur la croissance semble l'emporter sur l'effet des œstrogènes [3]. L'association à une hyperpigmentation a été décrite dans la première publication de Van Wyk et Grumbach. L'explication proposée était une homologie structurale et une réactivité croisée entre la TSH et une hormone stimulante des mélanocytes MSH. Une autre hypothèse plus récente suggère une action de la TSH sur ses propres récepteurs épidermiques [6]. A l'imagerie, une masse (ou adénome) hypophysaire peut s'associer à une hypothyroïdie primaire et a été rapporté dans plusieurs cas du SVWG [8]. L'hyperplasie de l'axe thyroïdienne semble être la conséquence de la levée du rétrocontrôle négatif par les hormones thyroïdiennes [9]. Abram et al. [10] ont aussi rapporté sept observations de femmes jeunes, présentant une hypothyroïdie périphérique associée à un syndrome tumoral hypophysaire allant d'un discret bombement à la véritable hyperplasie homogène et/ou hétérogène de la glande hypophysaire. L'approche thérapeutique est basée sur un traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes permettant ainsi la régression des signes cliniques, biologiques et radiologiques aussi bien de l'hypothyroïdie que de la PP.

Conclusion

Le SVWG est une pathologie rare qu'il convient d'évoquer devant l'association d'une PP à des

signes d'hypothyroïdie, à type de déficit intellectuel, obésité, retard statural et retard de l'âge osseux. La réversibilité des symptômes de la PP est possible sous un traitement hormonal thyroïdien substitutif.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
- [2] Alghamdi A. Precocious Puberty: Types, Pathogenesis and Updated Management. *Cureus*. 2023;15(10)
- [3] Asami T, Kikuchi T, Kamimura T, Uchiyama SK, M. Precocious puberty in a girl with congenital hypothyroidism receiving continuous L-thyroxine-replacement therapy. *Pediatr Int*. 2001;43(1):87-90.
- [4] Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57(3):416-35.
- [5] Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-9.
- [6] Baranowski E, Hogler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):537-42.
- [7] Kanasaki H, Oride A, Mijiddorj T, Kyo S. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models. *Neuropeptides*. 2015;54:737.
- [8] Durbin KL, Diaz-Montes T, Loveless MB. Van Wyk and Grumbach Syndrome: An Unusual Case and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011; 24(4):e93-6.
- [9] Eiland L, Oyesiku NM, Ritchie JC, Isaacs S, Ioachimescu AG. Pathogenesis of Marked Pituitary Enlargement and Increased Serum Thyroid-Stimulating Hormone in Primary Hypothyroidism. *Thyroid*. 2012;22(1):101-2
- [10] Abram M, Brue T, Morange I, Girard N, Guibout M, Jaquet P. Pituitary tumor syndrome and hyperprolactinemia in peripheral hypothyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1992;53(5-6):215-23