

# Lamine... ne fait pas le poil ! (d'après un proverbe célèbre...)

Yves Reznik\*

## Observation

Mlle S., 18 ans, est adressée à la consultation de gynécologie pour une aménorrhée depuis 6 mois.

Ses antécédents se limitent à une cyphoscoliose dans l'enfance, un asthme d'effort non traité et une hypertension oculaire traitée par un collyre. Elle a été réglée à 11 ans avec des cycles réguliers, et présente un hirsutisme de début postpubertaire caractérisé par une acné marquée et le développement d'une pilosité du tronc et des membres qui la complexent. L'examen des organes génitaux externes ne retrouve pas d'hypertrophie clitoridienne. Un dosage demandé par son médecin traitant avant la consultation retrouve une élévation modérée de la testostérone plasmatique (0,94 ng/ml, normale < 0,60 ng/ml) et une concentration normale de la 17 OH progestérone avant et après test au Synacthène® (respectivement 1 et 2 ng/ml). Le gynécologue qui l'examine évoque une dystrophie ovarienne polykystique, mais il s'interroge sur le morphotype de la patiente qui lui fait soupçonner un hypercorticisme. Il demande alors l'avis d'un endocrinologue. En effet, on constate une hypertrophie cervico-scapulaire des graisses, particulièrement visible de dos, qui contraste avec un bassin étroit. Le visage est un peu soufflé, il n'existe pas de surcharge adipeuse thoraco-abdominale, pas de "bosse de bison", pas de vergetures (figures 1A et 1B). Le poids est de 70 kg pour 1 m 70, la circonférence abdominale, de 80 cm et la pression artérielle, de 150/80. La musculature n'est pas atrophique. Bien au contraire, on est frappé par un aspect "musclé" des membres inférieurs qui semble résulter à la fois d'une hypertrophie musculaire et d'une absence de tissu adipeux sous-cutané (figure 1C). Un autre élément notable est la présence d'un *acanthosis nigricans* axillaire très prononcé qui marque une insulino-résistance sévère (figure 1D).

La patiente est accompagnée de sa mère qui présente le même morphotype musclé et lipoatrophique ! Cet aspect de lipodystrophie partielle familiale, associé au tableau de dystrophie ovarienne polykystique, avec insulino-résistance de Mlle S. évoquent sur la seule clinique un syndrome de Dunnigan. Des investigations paracliniques sont alors réalisées.

Les dosages hormonaux confirment l'hyperandrogénie biologique avec testostérone plasmatique à 1,7 ng/ml ( $n < 0,75$ ), androstènedione à 5 ng/ml ( $n < 3$ ), LH explosive sous LH-RH (5,2 mU/ml avant, 43 mU/ml après). La prolactine, l'IGF1, les hormones thyroïdiennes sont à des taux normaux. On retrouve un syndrome métabolique biologique avec une hyperglycémie à jeun (1,08 g/l), HbA1c à 6,1 %, une intolérance au glucose (sous HGPO à 75 g, glycémie à 214 mg/dl à 60 mn et 155 mg/dl à 120 mn), une hyperinsulinémie à jeun s'élevant fortement sous HGPO (respectivement de 31 mU/l à 327 mU/l), et un indice HOMA-R à 8,2 ( $N : 2,06 \pm 0,14$ ) confirmant l'insulino-résistance sévère, une hypertriglycéridémie (250 mg/dl) et une hypo-HDLémie (28 mg/dl), LDL-cholestérol normal (120 mg/dl). Le cortisol libre urinaire des 24 heures (35 mcg/j) et le cortisol plasmatique de 0 heure (60 ng/ml) sont quant à eux normaux.

L'IRM abdominale retrouve une stéatose marquée du cou, des creux sus-claviculaires, des espaces cervicaux postérieurs et de la racine des membres. Il existe aussi une stéatose hépatique marquée et homogène, un aspect normal des surrénales et des ovaires non tumoraux. La masse grasse mesurée par DEXA est de 22 % sur la moitié supérieure du corps et seulement de 12 % aux membres inférieurs. L'ECG et l'échocardiographie n'ont pas trouvé d'anomalie de conduction, de dysfonction diastolique, ni d'hypertrophie ou de dilatation des cavités cardiaques.

Le séquençage du gène codant pour la lamine A/C a identifié la mutation hot-spot 482 confirmant le syndrome de Dunnigan. Mlle S. a bénéficié d'un traitement antiandrogénique combiné par androcur et estrodoxe et par metformine (1 g/j) et Lipanthyl® (fénofibrate) 160 LP. L'enquête familiale a révélé chez la mère une hypertension artérielle, une dyslipidémie métabolique et une hyperglycémie modérée, et chez une sœur, un diabète traité par l'insuline.

## Discussion

Les lipodystrophies constitutionnelles sont des affections rares caractérisées par une répartition anormale

\* Service d'endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Côte de Nacre, Caen.



Figure. Caractéristiques cliniques.

du tissu adipeux avec lipoatrophie tantôt généralisée, tantôt partielle comme c'est le cas pour le syndrome de Dunnigan. Les formes généralisées sont dues aux mutations des gènes de la seipine ou AGPAT2, et les formes partielles autosomiques dominantes, aux mutations des gènes LMNA ou PPAR $\gamma$  (1-4). La lipodystrophie partielle

de Dunnigan est reconnaissable par une lipoatrophie touchant les membres, l'abdomen et le tronc dès la puberté, un aspect de surcharge adipeuse péricervicale, une insulino-résistance parfois à l'origine d'un diabète plus ou moins sévère et un syndrome métabolique associant hypertension artérielle, dyslipidémie, stéa-

tose hépatique et risque coronaire (5). L'affection est due à une mutation du gène de la lamine A/C situé sur le chromosome 1 (q21-q23). Les lamines A/C sont des protéines ubiquitaires exprimées dans le noyau de presque toutes les cellules différenciées. Elles se polymérisent avec les lamines B pour former la lamina nucléaire, réseau filamentaire qui tapisse la face interne de l'enveloppe nucléaire. Les lamines sont un support de l'enveloppe nucléaire et un point d'ancrage pour la chromatine. Elles ont donc un rôle structural dans la stabilité mécanique du noyau mais interagissent aussi avec de nombreux composants nucléaires comme la chromatine, l'ADN ou des facteurs de transcription impliqués dans la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline. Rappelons que les mutations de la lamine peuvent être à l'origine de syndromes aussi différents que la myopathie des ceintures, la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, le syndrome de vieillissement prématuré ou progeria syndrome d'Hutchinson-Gilford, la maladie de Charcot-Marie-Tooth, etc. (6). Les aspects phénotypiques du syndrome de Dunnigan sont hétérogènes, de diagnostic plus aisé devant une lipodystrophie partielle caractéristique, plus difficile chez des sujets présentant un tableau plus ou moins complet de syndrome métabolique avec obésité viscérale abdominale mais sans lipodystrophie patente (5). L'*acanthosis nigricans* et la dystrophie ovarienne polykystique s'inscrivent dans ce tableau mais peuvent parfois être isolés, comme cela a été récemment observé (7). Les complications graves de l'affection découlent des conséquences du syndrome métabolique, à savoir le risque de pancréatite aiguë des hypertriglycémies majeures et l'athérosclérose prématurée, en particulier myocardique (8). La stéatose hépatique est fréquente et participe à l'insulinorésistance (9). Des anomalies musculaires telles que l'hypertrophie des mollets, l'atrophie péri-humérale, les crampes et la faiblesse musculaire proximale des membres inférieurs ont été décrites, ainsi que des anomalies cardiaques de type hypertrophie septale, troubles de conduction atrio-ventriculaires et d'athérome coronaire sévère (10). Les formes les plus difficiles sont constituées par un tableau où la composante lipodystrophique est discrète, voire absente, et où domine le syndrome métabolique caractérisé par

**Tableau.** Manifestations cliniques et paracliniques observées dans la laminopathie de Dunnigan.

Phénotype clinique	Phénotype biochimique	Explorations paracliniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- lipotrophie S/C membres</li> <li>- lipohypertrophie viscérale, abdominale (CA), péricervicale</li> <li>- lipomes tronc, abdomen, membres</li> <li>- hypertrophie musculaire mollets, crampes, faiblesse musculaire</li> <li>- arthralgies, raideurs</li> <li>- hirsutisme, acné</li> <li>- <i>acanthosis nigricans</i></li> <li>- acromicrie, membres inférieurs courts</li> <li>- infiltration pseudo-œdémateuse des extrémités</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperglycémie</li> <li>- hyperinsulinémie</li> <li>- hypertriglycémie</li> <li>- hypo-HDLémie</li> <li>- insulinorésistance sévère (clamp)</li> <li>- hyperandrogénie</li> <li>- dysthyroïdies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IRM/échographie: stéatose foie</li> <li>- DEXA: adiposité tronculaire, diminution adiposité des membres</li> <li>- ECG, échocardiographie: troubles de conduction, hypertrophie septale</li> <li>- épreuve d'effort: athérome coronaire</li> </ul>

une insulinorésistance sévère associée à une hyperglycémie de niveau variable, une dyslipidémie métabolique avec HDL-cholestérol particulièrement bas (5). La présente observation illustre l'importance de l'analyse soignée du phénotype, en particulier morphologique, qui doit conduire à soupçonner l'affection devant une dystrophie ovarienne polykystique, une hypertension métabolique, un diabète avec *acanthosis nigricans*, une morphologie "cushingoïde" qui ne fait pas sa preuve, une symptomatologie neuromusculaire atypique, etc. Les différentes manifestations cliniques, biologiques et paracliniques observées dans le syndrome de Dunnigan sont listées dans le **tableau**.

En conclusion, il faut évoquer l'implication d'une mutation du gène de la lamine A/C devant une lipodystrophie partielle caractéristique mais aussi devant un diabète ou une situation d'insulinorésistance avec syndrome métabolique, d'autant que coexistent des signes cliniques évocateurs du registre neuromusculaire ou endocrinien. Dans ces formes atypiques, une mesure objective d'un trouble de la répartition des graisses par absorptiométrie biphotonique DEXA ou par une coupe IRM/scanner transversale au niveau L4 peut étayer une impression clinique et inviter le clinicien à réaliser une étude génétique de confirmation. La confirmation du diagnostic a des conséquences importantes pour le conseil génétique familial, la prise en charge des désordres métaboliques, le dépistage et la prévention des complications cardio-vasculaires graves observées au cours du syndrome de Dunnigan. ■

## RÉFÉRENCES

1. Magré J, Delépine M, Khallouf E et al. Identification of the gene altered in Bernardunelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001;28:365-70.
2. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):408-11.
3. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000;24:153-6.
4. Savage DB, Tan GD, Acerini CL et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *Diabetes* 2003;52(4):910-7.
5. Decaudain A, Vanthyghem MC, Guerci B et al. New metabolic phenotypes in laminopathies: LMNA mutations in patients with severe metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4835-44.
6. Worman HJ, Fong LG, Muchir A, Young SG. Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy. *J Clin Invest* 2009;119:1825-36.
7. Young J, Morbois-Trabut L, Couzinet B et al. Type A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin A mutation. *Diabetes* 2005;54(6):1873-8.
8. Al-Shali KZ, Hegele RA. Laminopathies and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(9):1591.
9. Ludtke A, Genschel J, Brabant G et al. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2218-24.
10. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5337-46.