

## Incidentalome surrénalien bilatéral révélant un bloc enzymatique en 11 $\beta$ -hydroxylase à propos d'un cas.

Andzouana Mbamognoua Nestor ghislain<sup>1</sup>; Diarra Martin<sup>1</sup>; Aziouaz Fatima<sup>1</sup>;  
El Ouahabi Hanane<sup>1</sup>; Ajdi Farida<sup>1,2</sup>.

1. Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques- CHU Hassan II de Fès.

2. Équipe sciences des médicaments - Centre Médical de Recherche Biomédicale et Translationnelle. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

**Abstract:** The steroid 11 $\beta$ -hydroxylase (11 $\beta$ HSD) deficiency is frequently revealed by a hyperandrogenism during childhood. However, a arterial hypertension (AHT) and / or a hypokalemia are often revealing in an advanced age. The hypertension is often resistant to conventional medical treatment, sometimes requiring a bilateral adrenalectomy. The incidentaloma bilateral adrenal is a rare circumstance discovery of deficiency at 11 $\beta$ HSD.

We report the case of a patient of 59 years, with antecedent of hypertension considered essential treated and well controlled by amlodipine 10 mg/day, admitted in our service by his neurologist for assessment etiologic and treatment of a bilateral adrenal mass of fortuitous discovery, during a checkup for suspicion of a paraneoplastic syndrome. The biological checkup of secretion showed absence of hypokalemia, a rise of 11-deoxycorticosterone (DOC) 1 hour after stimulation which allowed the diagnosis of block at 11 $\beta$ HSD. The AHT, when it became autonomous, does not always show the characteristics of AHT by hypermineralocorticoid. In this case, the DOC may allow the diagnostic of block at 11 $\beta$ HSD before a bilateral adrenal incidentaloma.

**Keywords:** Bilateral adrenal mass, Adrenal incidentaloma, Deficiency at 11 $\beta$ HSD, Arterial hypertension (AHT).

### I. Introduction

Le bloc enzymatique surrénalien en 11 $\beta$ -hydroxylase (11 $\beta$ HD) est une maladie génétique rare, représentant cependant 5 à 8% des causes d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), et en est la deuxième cause par ordre de fréquence après le bloc en 21-hydroxylase<sup>[1,2]</sup>. La 11 $\beta$ HD est une enzyme qui intervient dans la stéroïdogénèse surrénalienne qui aboutit à la synthèse du cortisol et de l'aldostérone respectivement dans les zones fasciculée et glomérulée de la corticosurrénale. Le déficit enzymatique en 11 $\beta$ -hydroxylase occasionne un défaut de synthèse du cortisol par absence de conversion de la 11-désoxycortisol (*composé S*) en cortisol ; une accumulation de la 11-désoxycorticostérone (DOC) qui devrait être convertie en corticostérone par l'enzyme déficiente. La baisse du cortisol s'accompagne d'une hypersécrétion d'ACTH exerçant son effet trophique sur la corticosurrénale et stimulant également la sécrétion des androgènes. Cette hyper androgénie est responsable d'une pseudopuberté précoce comme mode de révélation du bloc en 11 $\beta$ -hydroxylase chez le garçon ou d'une virilisation des organes génitaux chez la fille à la naissance<sup>[3,4]</sup>. Chez l'adulte, la symptomatologie est dominée par une hypertension artérielle associée à une hypokaliémie expliquée par une activité minéralocorticoïde de la 11-désoxycorticostérone<sup>[2,5,6]</sup>.

Les masses surrénaliennes bilatérales sont une circonstance de découverte rare du bloc en 11 $\beta$ HD surtout lorsqu'elles ne s'accompagnent pas d'une hypertension artérielle résistante, ni d'hypokaliémie. Nous rapportons à travers notre patient la rareté de ce bloc, notamment son mode de révélation inhabituelle à l'âge adulte, par la découverte fortuite de masses surrénaliennes bilatérales (*ou incidentalome surrénalien bilatéral*) avec une hypertension artérielle d'allure autonomisée ne permettant pas de suspecter le diagnostic.

### II. Observation

Il s'agit d'un Monsieur M.L., âgé de 59 ans, présentant une hypertension artérielle (HTA) depuis 06 ans, bien contrôlée par monothérapie (Amlodipine 10mg/jour), qui a consulté 3 mois auparavant dans le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès (Maroc), pour une pseudo-paralysie des membres inférieurs d'installation brutale. L'hypothèse d'un accident vasculaire cérébral (AVC) a été éliminée à la tomographie par densitométrie (TDM) cérébrale et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire, qui étaient normales. La TDM thoraco-abdominale dans le cadre de la suspicion d'un syndrome paranéoplasique a permis de noter la présence de 3 nodules surrénaliens de densité spontanée entre -7 et 0 UH mesurant 12x11 mm à droite et 7x12 mm, 09x08 mm à gauche de nature adénomateuse (*figure 1= Fig1*) sans lésions suspectes au niveau de l'étage

thoracique et abdominal. Puis le patient a été adressé à notre service pour bilan étiologique et prise en charge des masses surrénaliennes d'où son hospitalisation pour exploration d'un incidentalome surrénalien bilatéral.

A l'examen clinique, on notait une pression artérielle normale à 120/80mmHg sans hypotension orthostatique, une absence de signes cliniques évoquant un syndrome de Cushing, une conservation des caractères sexuels secondaires (CSS) et de la libido. Par ailleurs, le patient ne décrivait pas la triade de Ménard.

A la biologie : une kaliémie normale à 4 mEq/l, une normoglycémie à 0,87 g/l ; une cortisolémie au matin après stimulation (au temps T60 minutes après injection dusynacthène) était normale à 22.1  $\mu$ g/dl ; une 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) après stimulation était normale mais on a noté une élévation de la 11-désoxycorticostérone (DOC) à 378pg/ml (soit 2XN) ; des dérivés méthoxylés urinaires et un cortisol libre urinaire de 24 heures étaient négatifs (résultat validé par une créatinurie de 24 heures normal) ; une cortisolémie de minuit à 1  $\mu$ g/dl ; un freinage minute positif (cortisolémie à 8h00 < 1,8  $\mu$ g/dl). A la biologie moléculaire, une anomalie du gène CYP11B1 a été retrouvée.

Le diagnostic de bloc enzymatique en 11 $\beta$ HD à révélation tardive a été retenu.

La prise en charge a consisté à poursuivre son traitement antihypertenseur, un conseil génétique a été indiquée au sein de sa progéniture, une surveillance des masses surrénaliennes a été préconisée par la réalisation de la TDM surrénalienne par 6 mois, puis par 2 ans et 5 ans.

### III. Discussion

Le bloc enzymatique est une maladie génétique de transmission autosomique récessive dont l'incidence est de 1/200 000 dans la population générale, survient dans 1/5000 à 1/7000 naissances dans une étude réalisée au sein d'une population juive d'origine marocaine [7,8].

La 11 $\beta$ HD, impliquée dans la stéroïdogénèse surrénalienne, appartient à la famille des cytochromes P450, et existe sous 2 isoformes CYP11B1 et CYP11B2 codés par deux gènes distincts présents sur le bras du chromosome 8. Les deux isoformes ont une analogie structurale d'environ 95% expliquant leurs fonctionnements similaires. Le gène CYP11B2 est exprimé uniquement dans la zone glomérulée où il code pour l'aldostérone synthase qui catalyse la dernière étape de la synthèse de l'aldostérone à partir de la 18-hydroxycorticostérone [9,10], s'accompagnant ainsi d'une accumulation des stéroïdes en amont du bloc notamment la DOC, la corticostérone. La voie des glucocorticoïdes n'étant pas affectée par ce bloc en aldostérone synthase, la sécrétion d'ACTH n'est pas augmentée en raison de la sécrétion normale du cortisol. La 11 $\beta$ HD est exprimée à la fois dans les zones fasciculée et glomérulée, dans la synthèse de l'aldostérone et du cortisol et est codée par le gène CYP 11B1. Ce gène est constitué de 9 exons, et est localisé au niveau du chromosome 8q24.3 [10,11]. De nombreuses mutations ont été décrites intéressantes surtout les exons 2, 6, 7 et 8 [12], et il s'agissait des mutations ponctuelles incluant des mutations non-sens [13].

Ces mutations sont responsables d'une inactivation de la 11 $\beta$ HD, avec pour conséquence, une accumulation de la DOC expliquant l'HTA et l'hypokaliémie avec une rénine- l'aldostérone basses, un déficit en cortisol, et l'hypersecretion des androgènes par augmentation de la production d'ACTH. Cette hyperandrogénie dans les formes à révélation tardive chez l'homme, passe souvent inaperçue, et est associée le plus souvent à l'HTA et l'hypokaliémie. Cela explique toute la particularité et difficulté du diagnostic d'un bloc enzymatique en 11 $\beta$ HD dans notre contexte, d'autant plus que l'HTA était plutôt essentielle car bien contrôlée sous monothérapie par inhibiteur calcique, sans hypokaliémie. L'HTA dans le bloc en 11 $\beta$ HD, est une hypertension secondaire d'origine endocrine, suspectée de façon classique devant son caractère résistant malgré la trithérapie dont un diurétique, avec le plus souvent des complications cardiovasculaires et risque de décès par accident vasculaire cérébral [4,6].

La recherche d'une hyperplasie bilatérale des surrénales est systématique devant tout incidentalome surrénalien bilatéral (selon le consensus français). Celle-ci a été éliminée par le dosage normal de la 17-OHP. Ainsi, devant la présence d'une HTA bien que contrôlée sous monothérapie, nous avons émis l'hypothèse d'un bloc en 11 $\beta$ HD à révélation tardive. Cette hypothèse a été confirmée par le dosage élevé de la DOC à deux fois la normale (1 heure après stimulation par synacthène) de même que la présence d'une anomalie du gène CYP11B1. Dans la littérature, parmi les cas rapportés de bloc en 11 $\beta$ HD, leur confirmation par la biologie moléculaire mettant en évidence une mutation du gène CYP11B1, n'a pu être apportée que dans un tiers de cas [10].

D'autres blocs enzymatiques notamment en 17-alpha-hydroxylase et en aldostérone synthase, peuvent engendrer une hypertension artérielle avec hypokaliémie [14].

Cependant dans le premier cas, un déficit de sécrétion des 17-hydroxystéroïdes est observé avec un déficit en glucocorticoïdes, un déficit de synthèse des androgènes surrénaliens et gonadiques responsable chez l'homme d'un hypogonadisme. Dans notre cas, le patient a une conservation des caractères sexuels secondaires et de la libido, et une bonne sécrétion du cortisol.

Dans le bloc en aldostérone synthase, la voie des glucocorticoïdes n'est pas affectée, il n'y a pas de levée d'inhibition du cortisol sur la sécrétion d'ACTH qui dans ce cas est normale. La sécrétion normale

d'ACTH contraste avec l'aspect hyperplasique ou nodulaire des surrénales retrouvée chez notre patient, ce qui a conforté notre diagnostic de déficit en 11βHD. Un conseil génétique a été proposé à sa progéniture.

Le traitement freinateur par glucocorticoïdes est généralement proposé pour contrôler l'hyperandrogénie chez le garçon en cas de pseudo puberté précoce avec accélération de la croissance staturale, et chez la fille pour contrôler la virilisation. Chez l'homme adulte, il peut être prescrit pour contrôler la pression artérielle, pour substituer le déficit surrénalien en glucocorticoïdes si présent<sup>[1,2,8]</sup>. Dans notre cas, la sécrétion du cortisol était intacte et l'HTA était contrôlée par une monothérapie justifiant l'abstinence d'un traitement par glucocorticoïde qui n'est pas impératif tout en tenant compte des risques cardiométaboliques liés à ce type de traitement.

De nouvelles attitudes thérapeutiques du traitement de l'HTA liée au bloc en 11βHD sont actuellement développées. Il s'agit de la surrénalectomie bilatérale permettant une guérison immédiate de l'hypertension artérielle<sup>[2,15,16]</sup>, mais elle est réservée à l'HTA non contrôlée par le traitement freinateur et antihypertenseur classique avec risque élevé de complications cardiovasculaires.

Les adénomes surrénaux chez notre patient ne présentant aucun signe de malignité et de petites tailles, une surveillance par une TDM surrénalienne s'impose (*consensus français*).

#### IV. Conclusion

L'HTA d'allure essentielle même en l'absence d'hypokaliémie, associée à des adénomes surrénaux chez l'adulte, devraient aussi faire évoquer le diagnostic de bloc enzymatique en 11βHD à révélation tardive, surtout lorsque la rénine et l'aldostérone sont basses. Le dosage des stéroïdes en amont du bloc pourrait aider au diagnostic positif, ouvrant la voie à une étude moléculaire pour la certitude diagnostique, et à un dépistage des sujets hétérozygotes et homozygotes dans la descendance.

#### References

- [1]. Zachmann M, Tassinari A, Prader A. clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. J clin endocrinol Metab 1983;56:222-229.
- [2]. Kacem M, Moussa A, Khochtali I, bilateral adrenalectomy for severe hypertension in congenital adrenal hyperplasia due to 11β hydroxylase deficiency: Long term follow-up. annales d'Endocrinologie 70 (2009) 113–118
- [3]. Zhu YS, Cordero JJ, Can S, Cai LQ, You X, Herrera C, et al. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. Am J Med Genet 2003;122:193–200 (part A)
- [4]. Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta- hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(3):96-9
- [5]. Rosatti Júnior R, Silva de Souza H, Tosatti A. Congenital adrenal hyperplasia due to 11- hydroxylase deficiency. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005;85(6):421-4.
- [6]. Hague WM, Honour JW. Malignant hypertension in congenital adrenalhyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. ClinEndocrinol1983;18:505–10.
- [7]. Samara- Boustani D, Bachelot A, Pinto G, Thibaud E, Polack M, Touraine Ph. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-20, 2008.
- [8]. Latrech H, Gaouzi A. Le pronostic statural après une pseudo-puberté précoce par déficit en 11β hydroxylase chez une fille de 7 ans: à propos d'un cas avec revue de la littérature. The Pan African Medical Journal. 2015;20:162.
- [9]. Pascoe L, J eunemaitre X, Lebrethon MC, Curnow KM, Gomez-Sanchez CE, Gase JM, Saez JM, Corvol P. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. J Clin Invest. 1995;96:2236-2246
- [10]. Bhango A, Wilson R, New MI, Ten S. Donor splice mutation in the 11 beta-hydroxylase (CYP11B1) gene resulting in sex reversal : a case report and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19(10):1267- 82
- [11]. Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11β-hydroxylase (P-45011 beta). J Biol Chem 1989;264:20961-20967.
- [12]. Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, Cole T, Speiser PW, New MI, White PC, Pascoe L. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:4552-4556.
- [13]. Naiki Y, Kawamoto T, Mitsuuchi Y, Miyahara K, Toda K, Orii T, Imura H, Shizuta Y. A nonsense mutation (TGG[Trp116]→TAG [Stop]) in CYP11B1 causes steroid 11β-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1677-1682.
- [14]. Plouin P-F, Rossignol P, Amar L. Les hyperminéralocorticismes. Médecine clinique endocrinologie & diabète n°21, mars/avril 2006.
- [15]. Nasir J, Royston C, Walton C, White MC. 11 beta-hydroxylase deficiency: management of a difficult case by laparoscopic bilateral adrenalectomy. Clin Endocrinol 1996;45:225–8
- [16]. Chabre O, Portrat-Doyen S, Chaffanjon P, Vivier J, Liakos P, Labat-Moleur F, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for congenital adrenal hyperplasia with severe hypertension, resulting from two novel mutations in splice donor sites of CYP11B1. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4060–8.

**Annexe: Figure 1**



**Fig.1:** TDM abdominale: présence de 3 nodules surrénaliens de densité spontanée entre -7 et 0 UH mesurant 12x11 mm à droite et 7x12 mm, 09x08 mm à gauche de nature adénomateuse.