

Enzymatic Block in 11-beta Hydroxylase and Pregnancy, A proposed case

W. BOUCHKARA, M. SELLAK, S. JAYI, FZ. FDILI ALAOUL, H. CHAARA, M.A. MELHOUF

Service Gynécologie obstétrique II-CHU Hassan II-Fès

Abstract : *The adrenal enzymatic blocks or congenital adrenal hyperplasia (HCS) are defined by a deficit of one of the enzymes, resulting, depending on the enzyme involved, a lack of synthesis of one or certain hormones and sometimes an excess of synthesis of others. It is an autosomal recessive genetic pathology. It is due in the majority of cases to a deficiency in 21 hydroxylase and more rarely, ie 5 to 8% of cases, to a deficiency in 11-b-hydroxylase. We report the case of a pregnancy occurring 2 years after the discovery of an enzymatic block of 11 beta hydroxylase in a 35-year-old primigravidae under treatment with hydrocortisone. The classic form of 11-hydroxylase deficiency is revealed in the neonatal period by virilization in girls. This virilization ranges from clitoral hypertrophy to an appearance of male-type external genitalia with fused striated and pigmented labia majora with scrotal appearance, without a palpable gonad, and a penile-like clitoris with a urethral orifice located on the ventral or apical face of this bud. Girls have normal internal genitalia. These patients develop arterial hypertension in two thirds of the cases in the first years of life. This deficit is also manifested by precocious pubic hair, acne, an acceleration in the rate of growth and bone maturation, the latter leading to an early fusion of the mating cartilages and therefore a small final size. Laboratory diagnosis is based on elevation of compound S and baseline DOC or after stimulation with ACTH. The level of adrenal androgens is high (D4 and testosterone). The prognosis is improved by antenatal diagnosis based on trophoblast biopsy or amniocentesis and genetic testing for the SRY gene. The management is based on maternal treatment with corticosteroids in the case of the female fetus.*

Keywords : Adrenal gland, Congenital adrenal hyperplasia, Enzyme block, 11-hydroxylase, Adrenal insufficiency

BLOC ENZYMATIQUE EN 11-BETA HYDROXYLASE ET GROSSESSE APROPOS D'UN CAS

RESUME :

Les blocs enzymatiques surrénaliens ou hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) se définissent par un déficit d'une des enzymes, entraînant, selon l'enzyme atteinte, un défaut de synthèse d'une ou de certaines hormones et parfois un excès de synthèse d'autres. Il s'agit d'une pathologie génétique à transmission autosomique récessive. Elle est due dans la majorité des cas à un déficit en 21 hydroxylase et plus rarement soit 5 à 8% des cas à un déficit en 11-b-hydroxylase. Nous rapportons le cas d'une grossesse survenue 2 ans après la découverte d'un bloc enzymatique en 11 betas hydroxylase chez une primigeste âgée de 35ans sous traitement par hydrocortisone.

La forme classique du déficit en 11-hydroxylase se révèle en période néonatale par une virilisation chez la fille. Cette virilisation va de l'hypertrophie clitoridienne jusqu'à un aspect d'organes génitaux externes de type masculin avec des grandes lèvres fusionnées striées et pigmentées d'allure scrotale, sans gonade palpable, et un clitoris d'aspect pénien avec un orifice urétral situé sur la face ventrale ou apicale de ce bourgeon. Les filles ont des organes génitaux internes normaux. Ces patients développent dans deux tiers des cas une hypertension artérielle dans les premières années de vie. Ce déficit se manifeste également par une pilosité pubienne précoce, une acné, une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse, cette dernière aboutit à une fusion précoce des cartilages de conjugaison et donc une petite taille finale. Le diagnostic biologique est fondé sur l'élévation du composé S et de la DOC de base ou après stimulation par l'ACTH. Le taux des androgènes surrénaliens est élevé (D4 et testostérone).

Le pronostic est amélioré par le diagnostic anténatal basé sur la biopsie du trophoblaste ou amniocentèse et le test génétique à la recherche du gène de SRY. La prise en charge est basée sur le traitement maternel par les corticoïdes en cas du fœtus de sexe féminin.

MOTS CLES : Surrénale, Hyperplasie congénitale des surrénales, Bloc enzymatique, 11-hydroxylase, Insuffisance surrénale

INTRODUCTION :

Les blocs enzymatiques surrénaliens ou hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) se définissent par un déficit d'une des enzymes, entraînant, selon l'enzyme atteinte, un défaut de synthèse d'une ou de certaines hormones et parfois un excès de synthèse d'autres. Il s'agit d'une pathologie génétique à transmission autosomique récessive. Elle est due dans la majorité des cas à un déficit en 21 hydroxylase et plus rarement soit 5 à 8% des cas à un déficit en 11-b-hydroxylase. Nous rapportons le cas d'une grossesse survenue 2 ans après la découverte d'un bloc enzymatique en 11 beta hydroxylase chez une une primigeste âgée de 35ans sous traitement par hydrocortisone.

OBSERVATION :

Nous rapportons le cas de Mme A.K âgée de 35 ans, mariée depuis 5ans, suivie en endocrinologie depuis 2015 pour une hyperpilosité avec infertilité primaire et dont le bilan étiologique est revenu en faveur d'un bloc enzymatique surrénalien en 11-béta-hydroxylase avec hypogonadisme hypogonadotrope à IRM H-H normal associé à une HTA et diabète. La patiente a été mise sous hydrocortisone 30 mg/jr ANDROCUR 50mg /jr OESTROGEL +METFORMINE 1500MG/JR et AMLODIPINE 5mg/jr avec bonne évolution clinique. 2 ans après la découverte de cette pathologie rare, la patiente est tombée enceinte après une tentative de stimulation ovarienne. Au cours du suivi de la grossesse et dans le cadre du dépistage anténatal de la maladie, la patiente a bénéficié avant 7SA soit à 5SA d'un test génétique à la recherche de gène de SRY dans les cellules fœtales sur sang maternel revenant en faveur d'un fœtus de sexe masculin. Une biopsie du trophoblaste n'a pas vu qu'il n'y avait pas d'indication. Durant l'hospitalisation le CG est resté équilibré sous schéma d'insuline avec une tension correcte, un bilan de retentissement fait de ECG +HOITER tensionnel +FO revenant sans particularité. A 36SA la patiente a présenté une RPM, une césarienne a été faite sans incident donnant naissance à un bébé du sexe masculin APGAR 10/10 avec PN à 3100g âgé actuellement de 4mois avec bonne développement psychomoteur.

DISCUSSION :

Hyperplasie congénitale des surrénales due un déficit en 11-b-hydroxylase est une maladie endocrinienne génétique rare à transmission autosomique récessive. Son incidence est d'environ 1/200 000 dans la population générale. Un grand nombre de cas ont été rapporté dans les populations juives d'origine marocaine où la fréquence est estimée à 1/5 000- 7 000 naissances. La forme classique du déficit en 11-hydroxylase se révèle en période néonatale par une virilisation chez la fille. Cette virilisation va de l'hypertrophie clitoridienne jusqu'à un aspect d'organes génitaux externes de type masculin avec des grandes lèvres fusionnées striées et pigmentées d'allure scrotale, sans gonade palpable, et un clitoris d'aspect pénien avec un orifice urétral situé sur la face ventrale ou apicale de ce bourgeon. Les filles ont des organes génitaux internes normaux. Ces patients développent dans deux tiers des cas une hypertension artérielle dans les premières années de vie. Ce déficit se manifeste également par une pilosité pubienne précoce, une acné, une accélération de la vitesse de croissance et de la maturation osseuse, cette dernière aboutit à une fusion précoce des cartilages de conjugaison et donc une petite taille finale. Le diagnostic biologique est fondé sur l'élévation du composé S et de la DOC de base ou après stimulation par l'ACTH. Le taux des androgènes surrénaliens est élevé (D4 et testostérone). On peut également voir une élévation modérée de la 17-OHP qui est en amont du bloc. Il est possible de faire un diagnostic anténatal pour les familles à risque par la recherche de l'anomalie génétique sur la biopsie de trophoblaste ou l'amniocentèse. Ce diagnostic permet d'envisager un traitement anténatal de la mère pour éviter la virilisation des fœtus de sexe féminin et de le poursuivre jusqu'à l'accouchement. Chez notre patiente ce test n'a pas été fait vu que la patiente a bénéficié initialement d'un test génétique à la recherche de gène de SRY dans les cellules fœtales sur sang maternel permettant la détermination très précoce du sexe fœtal et heureusement le fœtus était de sexe masculin et donc aucun traitement prénatal n'a été administré. Traitement médical prénatal repose sur la dexaméthasone à la dose de 20 µg/kg/j. Cette thérapeutique est efficace si elle est administrée à la bonne dose et suffisamment précocement avant la date présumée de la sensibilité génitale aux androgènes, donc avant 7 semaines de grossesse, et être poursuivie jusqu'à la naissance. Le timing du traitement est donc essentiel à la morphologie des organes génitaux externes des filles atteintes d'HCS.

CONCLUSION :

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une pathologie génétique à transmission autosomique récessive, le pronostic est amélioré par le diagnostic anténatal basé sur la biopsie du trophoblaste ou amniocentèse et le test génétique à la recherche du gène de SRY. La prise en charge est basée sur le traitement maternel par les corticoïdes en cas du fœtus de sexe féminin.

REFERENCES

Zachmann M, Vollmin JA, Murset G, Curtius HC, Prader A. Unusual type of congenital adrenal hyperplasia probably due to deficiency of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. Case report of a surviving girl and steroid studies. J Clin Endocrinol Metab 1970;30:719-26.

Rosler A, Leiberman E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 1992;42:827-34. White PC, Dupont J, New MI, Leiberman E, Hochberg Z, Rösler A. A mutation in CYP11B1 (Arg-448--His) associated with steroid 11 beta hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 1991; 87:1664-7.

Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, Cole T, Speiser PW, New MI, et al. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4552-6.

Geley S, Kapelari K, Johrer K, Peter M, Glatz J, Vierhapper H, et al. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2896-901. [103] Krone N, Riepe FG, Gotze D, Korsch E, Rister M, Commentz J, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency: functional characterization of two novel point mutations and a threebase pair deletion in the CYP11B1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3724-30.

Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997;86:22-5.

Rosler A, Leiberman E, Sack J, Landau H, Benderly A, Moses SW, et al. Clinical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 1982;16:133-41. [106] Zadik Z, Kahana L, Kaufman H, Benderli A, Hochberg Z. Salt loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia (11-beta-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:384-7.

Nam A. Congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency in Saudia Arabica. clinical and biochemical characteristics. *Acta Paediatr* 1995;84:651-4.

Zachmann M, Tassinari D, 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;56:222-9.

Cerame BI, Newfield RS, Pascoe L, Curnow KM, Nimkarn S, Roe TF, et al. Prenatal diagnosis and treatment of 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3129-34. [110] Bois E, Mornet E, Chompert A, Feingold J, Hochez J, Goulet V. Congenital adrenal hyperplasia (21-OH) in France. Population genetics. *Arch Fr Pediatr* 1985;42:175-9.

Thilen A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969- 1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:168-75. [112] Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5- delta4 isomerase gene family. *Endocr Rev* 2005;26:525-82. [113] White PC, Speiser PW. Steroid 11 beta hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:325-39.

Zhang L, Mason JI, Naiki Y, Copeland KC, Castro-Magana M, Gordon Walker TT, et al. Characterization of two novel homozygous missense mutations involving codon 6 and 259 of type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3 beta HSD) gene causing, respectively, nonsaltwasting and salt-wasting 3 beta HSD deficiency disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1678-85.

Alos N, Moisan AM, Ward L, Desrochers M, Legault L, Leboeuf G, et al. A novel A10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46,XX and 46,XY French-Canadians: evaluation of gonadal function after puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1968-74.

Rheaume E, Sanchez R, Mebarki F, Gagnon E, Carel JC, Chaussain JL, et al. Identification and characterization of the G15D mutation found in a male patient with 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3 beta-HSD) deficiency: alteration of the putative NAD-binding domain of type II 3 beta-HSD. *Biochemistry* 1995;34:2893-900.

Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V, Desrochers M, Mebarki F, Chaussain JL, et al. New insight into the molecular basis of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4410-25.

Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JJ, Cassorla F, Parks JS, Bongiovanni AM, et al. Pubertal presentation of congenital delta 5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:345-53.

Nayak S, Lee PA, Witchel SF. Variants of the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in children with premature pubic hair and hyperandrogenic adolescents. *Mol Genet Metab* 1998;64: 184-92. [120] Rheaume E, Simard J, Morel Y, Mebarki F, Zachmann M, Forest MG, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992; 1:239-45.

Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, Rich B, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2611-22.

Mermejo LM, Elias LL, Marui S, Moreira AC, Mendonca BB, de Castro M. Refining hormonal diagnosis of type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1287-93.

Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 alpha-hydroxylase/17,20- lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991;12:91-108. [124] Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966;45:1946-54

Nakajin S, Shively JE, Yuan PM, Hall PF. Microsomal cytochrome P-450 from neonatal pig testis: two enzymatic activities (17 alpha-hydroxylase and c17,20-lyase) associated with one protein. *Biochemistry* 1981;20:4037-42.

Geller DH, Auchus RJ, Mendonca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. *Nat Genet* 1997;17: 201-5. [127] Auchus RJ, Miller WL. Molecular modeling of human P450c17 (17alpha-hydroxylase/17,20-lyase): insights into reaction mechanisms and effects of mutations. *Mol Endocrinol* 1999;13:1169-82.

Peter M, Sippell WG, Wernze H. Diagnosis and treatment of 17-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45: 107-16.