

## Case report

### Une déshydratation révélant un déficit en 3β Hydroxystéroïde Déshydrogénase: à propos d'un cas

Hanane Latrech<sup>1,\*</sup>, Ahmed Gaouzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Département d 'Endocrinologie, Faculté de Médecine, Université Mohamed Premier, Oujda, Maroc, <sup>2</sup>Département d'Endocrinologie Pédiatrique, Faculté de Médecine, Université Mohammed V Souissi, Hopital d'Enfants , Rabat, Maroc

\*Corresponding author: Hanane Latrech, Département d 'Endocrinologie, Faculté de Médecine, Université Mohamed Premier, Oujda, Maroc

Key words: 3β HSD, perte de sel, Anomalie du développement sexuel

Received: 04/12/2014 - Accepted: 13/12/2014 - Published: 17/02/2015

#### Abstract

Le déficit en 3β Hydroxystéroïde Déshydrogénase (3β HSD) est un désordre autosomique récessif rare touchant les voies de synthèse de tous les stéroïdes actifs dans les surrénales et les gonades. Cliniquement, il inclut, à des degrés variables, un syndrome de perte de sel et une hypomasculation des garçons. Ces dernières années, plusieurs avancées en matière de dosages hormonaux et de génétique ont été réalisées ce qui a permis de comprendre les bases moléculaires et le phénotype hormonal de ces patients. Nous exposons à travers un cas clinique les difficultés diagnostiques de ce déficit ainsi que la prise en charge thérapeutiques.

**Pan African Medical Journal. 2015; 20:141 doi:10.11604/pamj.2015.20.141.5842**

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/141/full/>

© Hanane Latrech et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Introduction

---

Le déficit en 3βéto Hydroxystéroïde Déshydrogénase (3β HSD) est une forme rare d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) classée au 3<sup>ème</sup> rang, par ordre de fréquence, après le déficit en 21 hydroxylase et le 11 β hydroxylase. Cette entité est caractérisée par la présence, à des degrés variables, d'un syndrome de perte de sel, d'une virilisation incomplète des garçons et, chez les filles, d'une virilisation à minima ou des organes génitaux externes normaux [1]. La symptomatologie clinique peut être parfois difficilement reconnaissable découverte à la suite d'un syndrome de perte de sel pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les dosages hormonaux actuellement disponibles peuvent confirmer le diagnostic. Nous rapportons le cas d'un nouveau né âgé de 1 mois qui s'est présenté dans un tableau de perte de sel associé à un micropénis et un hypospadias illustrant les difficultés diagnostiques et la conduite thérapeutique de ce type de bloc enzymatique.

## Patient et observation

---

Il s'agit d'un nouveau né de 1 mois issu de parents consanguin de 1<sup>er</sup> degré consultant pour des vomissements. A l'interrogatoire, on a retrouvé la notion de décès de deux frères à l'âge de un mois dans un tableau de déshydratation aigue. L'examen clinique trouve des signes de déshydratation à type de yeux creux, des fontanelles antérieures déprimées, une bouche sèche et une hypotonie axiale. L'examen des organes génitaux externes révèle un bourgeon génital mesurant 1.5 cm/ 1 cm avec un hypospadias postérieur et des gonades en place (**Figure 1**). Un ionogramme sanguin réalisé en urgence retrouve une hyponatrémie à 120 mmol/l, une hyperkaliémie à 7 mmol/l, une glycémie à 0.74g/l, une hypochlorémie à 75 mmol/l et un taux de bicarbonates à 14 mmol/l. L'échographie abdominale a révélée une hyperplasie bilatérale des surrénales et organes génitaux externe de type masculins sans présence de dérivés müllériens. Le nourrisson a donc bénéficié en urgence, après réalisation de prélèvements sanguins pour des dosages hormonaux, d'une réhydratation par du sérum salé et d'un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone (6mg/kg/6h). L'évolution était favorable marquée par une disparition des signes de déshydratation et d'une correction des troubles ioniques. Le caryotype sanguin a montré une formule chromosomique 46 XY. Le bilan hormonal a retrouvé ultérieurement un taux de cortisolémie de 8h normal à 19,9 µg/dl (VN: 4.2- 38.4), un taux d'ACTH élevé à 140

000 ng/ml (VN : 10.00- 70.00), un taux de 17 hydroxyprogéstérone supérieur à 20 ng/ ml, un taux de SDHEA élevé à 347 µg/dl, une testostéronémie à 1.09 ng/ ml et un taux de Delta 4 androsténédione à 124,1 nmol/l et un taux d'activité rénine élevé à 3,64 pmol/l (0.2- 2.8). Une génitographie réalisée a objectivé un urètre court de type masculin sans visualisation de vestiges müllériens. Ce tableau clinico- biologique confirme le diagnostic d'un bloc enzymatique en 3β hydroxystéroïde déshydrogénase. On a associé donc à son traitement, en plus de l'hydrocortisone à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/j, de la fludrocortisone (50 µg/j). Une cure chirurgicale de son hypospadias a été réalisée après le traitement du micropénis par du Testoviron (25 mg tous les 15 jours).

## Discussion

---

Le déficit en 3 βétoHydroxystéroïde Déshydrogénase (3βHSD) est une forme rare responsable d'environ 1 à 10% des HCS [2]. Ce désordre, autosomique récessif, a été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois dans sa forme classique en 1962 par Bongiovanni [3]. De 1988 à 1992, date de découverte du gène responsable du déficit en 3βHSD, les études de biologie moléculaires ont permis d'élucider la structure, les fonctions et la répartition tissulaire des enzymes responsables de cette activité 3βHSD. Chez l'homme, il existe deux isoenzymes dimériques de la 3βHSD, le type I et le type II, qui ont 93,5% d'homologie des séquences des protéines [1]. Le type I (3βHSDI) est exprimé dans le placenta et les tissus périphériques. Le type II (3βHSDII) est exprimé, à son tour, dans la surrénale et dans l'ovaire et les testicules. La 3βHSD II est responsable de l'oxydation et l'isomérisation des Δ5 stéroïdes (prégnérolone, 17 OH prégnérolone et la déhydroépiandrosténédione (DHEA)) en delta4 stéroïdes (respectivement, la progéstérone, 17OH progéstérone et Δ4) [1, 2, 4]. Son déficit complet entraîne donc un défaut touchant les trois voies de la stéroïdogénèse surrénalienne à savoir la synthèse du cortisol, l'aldostérone et les androgènes surrénaux (**Figure 2**). Ce déficit peut se révéler précocement dans les premiers mois de la vie, par un syndrome de perte de sel avec, chez le garçon et à des degrés variables, une virilisation incomplète des organes génitaux externes (OGE) à type d'hypospadias périnéal ou périnéoscrotal rarement isolé [5] mais souvent associé à un micropénis, un scrotum bifide avec des gonades palpables. Les organes génitaux internes sont normaux [1, 2, 4]. Notre patient a présenté un tableau fait d'un syndrome de perte de sel associé à un hypospadias et à un micropénis. Chez la fille, il n'y a pas

d'anomalies des OGE. Cependant, certains cas de virilisation à minima, à type d'hypertrophie clitoridienne, ont été décrits secondaires à la conversion périphérique des précurseurs en androgènes actifs par la 3 $\beta$ HSDI [1,4, 6]. Dans sa forme non classique, rarement confirmée par biologie moléculaire, le déficit en 3 $\beta$ HSD peut se présenter dans l'enfance par des signes d'hyperandrogénie avec une pubarche précoce associée à une accélération de la croissance staturale puis, en périodes pubertaire et postpubertaire, par un hirsutisme et des troubles de règles [1, 2]. Le diagnostic biologique est fait devant l'accumulation de tous les précurseurs de la voie  $\Delta 5$  avec une augmentation du rapport  $\Delta 5 / \Delta 4$ . Une augmentation du taux du 17 OH progestérone, assez bien connue actuellement dans le déficit en 11  $\beta$ hydroxylase mais aussi en 3 $\beta$ HSD, pourrait être également retrouvée et expliquée par l'existence d'une activité intacte de l'isoenzyme de type I (3 $\beta$ HSDI) capable de métaboliser les taux élevés des stéroïdes  $\Delta 5$  en stéroïdes  $\Delta 4$  [1, 4, 7].

Dans les formes avec perte de sel, le taux de rénine est souvent élevé. Chez notre patient, l'association d'un syndrome de perte de sel, qui est une extrême urgence thérapeutique, d'une histoire familiale de décès de deux frères en périodes néonatales et des signes d'hypogonadismes (un micropénis et un hypospadias), nous a permis d'évoquer le diagnostic d'un déficit en 3 $\beta$ HSD qui a pu être confirmé par la suite par la biologie. L'augmentation du taux de la 17OH progestérone, souvent retrouvée dans cette situation, pourrait être à l'origine, chez la fille, d'un retard diagnostique, déjà rapporté dans la littérature, chez des patientes repérées en dépistage néonatal systématique du 21 hydroxylase [4] ou devant l'association de signe de puberté précoce et d'une élévation du taux du 17 OH progestérone [1]. Toutes ces données soulignent l'importance de l'étude moléculaire comme un complément dans la démarche étiologique de ces déficits enzymatiques. Les deux isoenzymes de la 3 $\beta$ HSD sont codées par deux gènes, 3HSD B1 et B2, localisés sur le chromosome 1 en p13.1 [1, 2, 8]. A ce jour, trente neuf mutations du gène 3HSD B2 ont été décrites chez des patients ayant un déficit en 3 $\beta$ HSD II [4, 9] cliniquement symptomatique (perte de sel, virilisation, troubles de cycles et infertilité) [10]. L'étude moléculaire de formes moins sévères de déficit en 3 $\beta$ HSD, définies par un excès des stéroïdes  $\Delta 5$ , n'a pas identifiée de mutations aussi bien au niveau du gène de la 3 $\beta$ HSD [4]. La prise en charge thérapeutique médicale de ces patients est principalement substitutive à base d'hydrocortisone associée au fludrocortisone en cas de syndrome de perte de sel, pareil aux autres formes non hypertensives d'HCS [1,2]. L'adaptation du traitement se fait sur des éléments clinico-

biologiques (croissance pondérale et staturale, l'état d'hydratation, le dosage de l'ACTH, les stéroïdes  $\Delta 5$  et SDHEA [11]. Et en raison de la localisation gonadique de la 3- $\beta$ -HSDII et donc son rôle dans la synthèse de l'oestradiol, de la progestérone et de la testostérone, la puberté et la fonction gonadique de ces patients peuvent être altérées. Il n'existe que peu de cas décrits dans la littérature. Chez la fille, l'évolution pubertaire est très variable allant d'une absence de développement des seins [12], d'une aménorrhée primaire et une oligoaménorrhée [13, 14] à un développement pubertaire rapportée chez trois patientes [1,12, 15, 16], aboutissant dans un cas à des menstruations régulières [16]. La puberté et la fonction gonadique des garçons n'ont été décrites à notre connaissance que chez deux patients atteints de déficit sévère en 3 $\beta$ -HSD, l'un dont la fonction de reproduction est normale [8] et l'autre dont la puberté s'est déroulée normalement, mais qui est azoospermique [16]. Le traitement chirurgical de l'hypospadias chez le garçon, fait en général dans la première année de vie, nécessite l'instauration auparavant d'un traitement médical du micropénis afin d'éviter l'échec de la chirurgie. Plusieurs interventions, selon la sévérité de l'hypospadias, sont aussi parfois nécessaires avec un risque de complications postopératoires à type de fistule ou de sténose urétrale.

---

## Conclusion

Le déficit en 3 $\beta$  HSD est une cause rare, pas toujours confirmée, d'HCS et qui affecte la biosynthèse de tous les stéroïdes actifs dans les surrénales et les gonades pouvant ainsi mettre en jeu le pronostic vital par le risque de survenue d'un syndrome de perte de sel. L'association de ce syndrome de perte de sel à des signes d'hypogonadisme doit faire évoquer assez rapidement le diagnostic chez le garçon et qui sera confirmé assez rapidement par des dosages hormonaux.

---

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Contributions des auteurs

---

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## Figures

---

**Figure 1:** A) organes génitaux externes: hypospadias; B) organes génitaux externes: micropénis

**Figure 2:** stéroïdogénèse

## Références

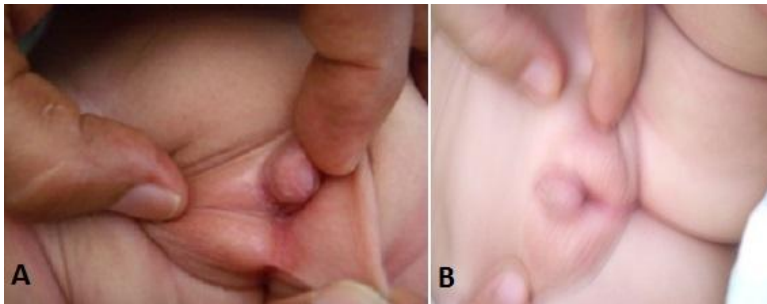
---

1. Johannsen TH, Mallet D, Dige-Petersen H et al. Delayed Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia with Salt Wasting Due to Type II 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency. *J ClinEndocrinol Metab.* 2005; 90(4):2076-2080. **PubMed | Google Scholar**
2. Samara-Boustani D, Bachelot A, Pinto G et al. Blocs enzymatiques précoces de la surrénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-20, 2008. **Google Scholar**
3. Bongiovanni AM. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Invest.* 1962; 41(11):2086-2092. **PubMed | Google Scholar**
4. Nordenström A, Forest MG, Wedell A. A Case of 3 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type II (HSD3B2) deficiency picked up by neonatal screening for 21-Hydroxylase deficiency: Difficulties and Delay in Etiologic Diagnosis. *Horm Res.* 2007; 68(4):204-208. **PubMed | Google Scholar**
5. Codner E, Okuma C, Iniguez G et al. Molecular study of the 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. *J ClinEndocrinol Metab.* 2004; 89(2):957-964. **PubMed | Google Scholar**
6. Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V 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 ClinEndocrinolMetab.* 1999; 84(12): 4410-25. **PubMed | Google Scholar**
7. Cara JF, Moshang T Jr, Bongiovanni AM et al. Elevated 17-hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med.* 1985; 313(1): 618-621. **PubMed | Google Scholar**
8. Rheaume E, Simard J, Morel Y et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet.* 1992; 1(4):239-245. **PubMed | Google Scholar**
9. Marui S, Castro M, Latronico AC et al. Mutations in the type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2) gene can cause premature pubarche in girls. *ClinEndocrinol (Oxf).* 2000; 52(1): 67-75. **PubMed | Google Scholar**
10. Simard J, Ricketts ML, Gingras S et al. Molecular biology of the 3 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase/5-4 isomerase gene family. *Endocr Rev.* 2005; 26(4):525-582. **PubMed | Google Scholar**
11. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30(1):81-99. **PubMed | Google Scholar**
12. Zachmann M, Vollmin JA, Murset G et al. 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(6): 719-26. **PubMed | Google Scholar**
13. Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JI et al. Pubertal presentation of congenital delta 5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51(2): 345-53. **PubMed | Google Scholar**

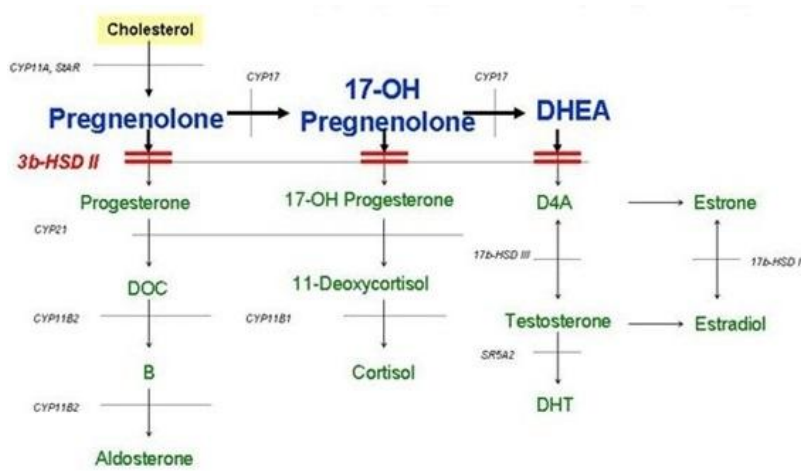
14. Nayak S, Lee PA, Witchel SF. Variants of the type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in children with premature pubic hair and hyperandrogenic adolescents. *Mol Genet Metab.* 1998; 64(3): 184- 92. **PubMed | Google Scholar**
15. Zachmann M, Forest MG, De Peretti E. 3  $\beta$  -Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: Follow-up study in a girl with

pubertal bone age. *Horm Res.* 1979; 11(6):292-302. **PubMed | Google Scholar**

16. Alos N, Moisan AM, Ward L et al. AnovelA10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46,XX and 46,XY French-Canadians: evaluation of gonadal function after puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(5): 1968-74. **PubMed | Google Scholar**



**Figure 1:** A) organes génitaux externes: hypospadias; B) organes génitaux externes: micropénis



**Figure 2:** stéroïdogénèse