

dans l'Hyperplasie Bilatérale Macronodulaire des Surrénales

PA-043, 33^{ème} Congrès de la SFE, Bordeaux, Oct. 2016

S. Espiard^{a*}, S. Faillot^a, A. Vaczlavik^a, G. Assié^a, R. Libé^b, K. Perlemoine^a, L. Drougat^a, B. Ragazzon^a, C. Stratakis^c, G. Raverot^d, MO. North^e, E. Clauser^e, F. Borson-Chazot^d, J. Bertherat^a

^a Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, Paris ; ^b Hôpital Cochin, service d'endocrinologie, APHP, Paris ; ^c Section of Endocrinology and Genetics, NICHD, NIH, Bethesda, USA ; ^d Service d'endocrinologie, Hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon, Bron ; ^e Service de biologie hormonale et métabolique, hôpital Cochin, APHP, Paris.

Introduction

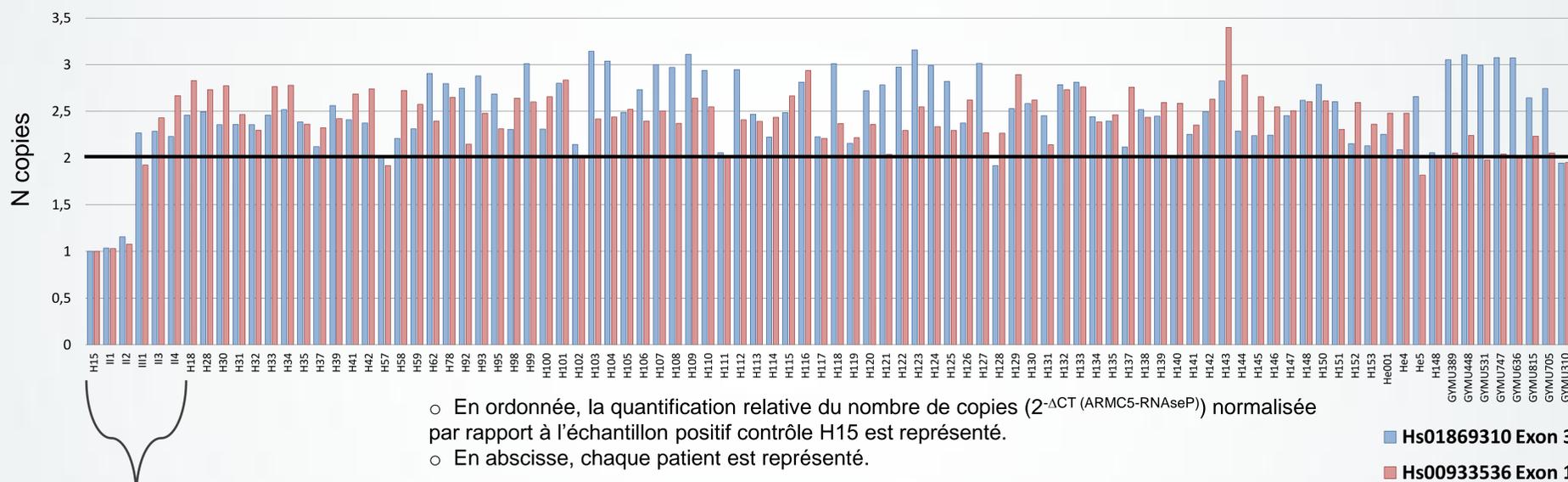
- L'Hyperplasie Bilatérale Macronodulaire des Surrénales (HBMS) est responsable de Syndrome de Cushing (SC) clinique ou infraclinique et d'une hyperplasie surrénalienne avec nodules surrénaliens (NS) > 1cm.
- Environ 25% des HBMS de présentation sporadique sont liées à des mutations d'ARMC5 (Armadillo Repeat Containing 5). Ces HBMS sont plus sévères que les non mutées avec notamment un hypercortisolisme et une hyperplasie nodulaire plus importante [1].
- Plusieurs formes familiales liées à des mutations d'ARMC5 sont aussi décrites [2-3].
- Nous avons identifié une patiente (H15) avec une délétion germinale d'ARMC5 mise en évidence en puce SNP [4].
- Une autre publication a rapporté le cas d'une mère âgée de 84 ans et de son fils âgé de 47 ans présentant une HBMS avec SC infraclinique. Le séquençage d'ARMC5 par PCR en gouttes a permis de mettre en évidence une délétion de l'exon 1 à 5 d'ARMC5 [5].

Méthodes

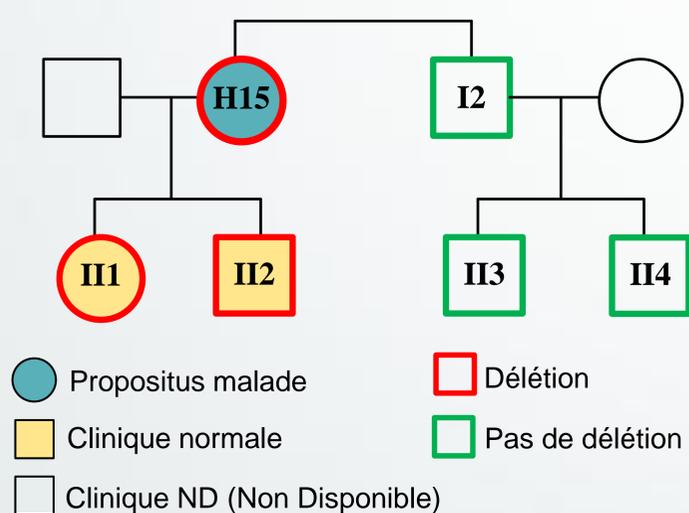
- Analyse par PCR quantitative de l'ADN génomique de H15L, ses apparentés, 81 patients HBMS sans mutation d'ARMC5 et 5 patients présentant un variant de signification indéterminée déjà rapportés dans notre précédente étude [1].
- Utilisation des sondes TaqMan® situées sur l'exon 1 (Hs00933536_cn) et 3 (Hs01869310_cn) et d'une référence interne (RNase P).
- Recueil des données cliniques des apparentés.

Resultats

Dosage du nombre de copies d'ARMC5



Arbre généalogique



Évaluation clinique

Patient	H15	II1	II2
Age (ans)	52 au diagnostic	36	30
Cortisol 24h N = 0-70 nmol/L	233	ND	ND
Cortisol 8h N = 350-500 nmol/L	799	336	302
ACTH à 8h N = 14-26 ng/L	< 5	8	19
Cortisol après 1mg de DXM Freiné si < 50 nmol/L	242	ND	ND
CLU N < 105 nmol/24h	110	454	247
TDM surrénalien	Hyperplasie + multiples NS bilatéraux (max 22mm à gauche et 18mm à droite) SC infraclinique	Normal	Normal
Clinique	HTA sévère Surrénalectomie bilatérale (poids total des 2 surrénales: 53g)	RAS	RAS

ND: Non Disponible

Discussion

- Aucun autre cas index étudié ne présente de délétion d'ARMC5.
- Dans notre cohorte de 98 patients, 24 patients présentaient une mutation et 1 patiente (H15) une délétion du gène [1].
- La délétion d'ARMC5 concernerait donc moins de 1% des HBMS en comparaison des mutations qui atteignent environ 25% des HBMS.
- Les enfants du propositus sont porteurs de la délétion. Leur CLU était élevé mais le scanner surrénalien normal:
 - Dans les familles d'HBMS par mutation d'ARMC5, déjà décrites la pénétrance de la maladie est incomplète (présence de sujets sains mutés) [2,3].
 - Dans de ces familles, une apparentée mutée avec un CLU augmenté mais un scanner normal avait déjà été décrite [2].
- Le dépistage clinique des apparentés est difficile et l'étude des familles mutés pour ARMC5 suggère que le dépistage génétique pourrait être réalisé en première intention [2-3].

Conclusions

- La délétion large d'ARMC5 est rare en comparaison des mutations du gène.
- La recherche de délétion pourrait néanmoins être proposée si la recherche de mutations est négative devant un tableau typique (hypercortisolisme et hyperplasie nodulaire francs).
- La surveillance clinique de cette famille permettra de montrer si une hyperplasie surrénalienne apparaît chez les enfants.

REFERENCES

- Espiard, S. al. (2015). J. Clin. Endocrinol. Metab. 100, E926-935.
- Alencar, G.A. et al. (2014). J. Clin. Endocrinol. Metab. 99, E1501-1509.
- Bourdeau, I. al. (2016). Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc. 174, 85-96.
- Assié, G. et al. (2013). N. Engl. J. Med. 369, 2105-2114.
- Suzuki, S. et al. (2015). Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. 21, 1152-1160.

Merci à Matthieu BOSSET pour le recueil des données cliniques