

# Résistance partielle ou complète à l'effet de l'ACTH au cours du syndrome d'ALLGROVE

D. Chau<sup>a</sup>, A. Brac De La Perriere<sup>\*a</sup>, L. Guignat<sup>b</sup>, P. Petiot<sup>c</sup>, M. Nicolino<sup>d</sup>, G. Raverot<sup>a</sup>, F. Roucher<sup>e</sup>, Y. Morel<sup>e</sup>, Y. Varillon<sup>f</sup>, M. Pugeat<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, FRANCE ; <sup>b</sup> Service d'Endocrinologie, Centre de référence des maladies surrénaliennes rares, Hôpital Cochin, Paris, FRANCE ; <sup>c</sup> Centre de référence de pathologies neuromusculaires de la région Rhône-Alpes, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, FRANCE ; <sup>d</sup> Service de Pédiatrie Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, FRANCE ; <sup>e</sup> Laboratoire d'Hormonologie, d'Endocrinologie Moléculaire et Maladies Rares, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, FRANCE ; <sup>f</sup> Filière Maladies Rares Endocriniennes, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, FRANCE

## Introduction

- Le syndrome d'Allgrove est une maladie autosomique récessive, liée à des mutations du gène AAAS codant pour la nucléoprotéine ALADIN
- Une triade clinique est caractéristique:
  - ✓ Alacrymie (AL) (93% des cas)
  - ✓ Achalasie (AC) (86% des cas)
  - ✓ insuffisance surrénalienne (AI) (75% des cas)
  - ✓ complétée d'un syndrome neurologique complexe et de gravité variable.
- La triade (AAA) est complète dans 59% des cas (AA : 35%, A : 6%).
- Notre objectif est de définir le profil surrénalien de ces patients.

## Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective de 13 patients, 9 familles, atteints du syndrome d'Allgrove, ayant consultés dans les services d'endocrinologie adulte et/ou pédiatrique du Groupement Hospitalier Est à Lyon et de l'Hôpital Cochin à l'APHP.

7 patients sont issus d'un mariage consanguin.

Tous les patients sont porteurs de mutations du gène AAAS.

## Résultats

Génétique :

-7 mutations différentes ont été trouvées

-tous les patients originaires d'Afrique du Nord sont porteurs de la mutation c.1331G>A (IVS14+1), mutation la plus fréquente dans cette région et bien décrite dans la littérature

L'exploration de la fonction cortico-surrénalienne montre :

-une élévation de l'ACTH associée à des taux de cortisol subnormaux ou franchement abaissés

-une absence de réponse du cortisol au cours du test au Synacthène<sup>®</sup>, sauf dans trois cas (patient # 1, 2B, 3 et 8).

-un taux bas ou effondré de DHEAS

-une fonction minéralocorticoïde préservée

Familles	Age dernier examen (ans)	Age diagnostic (ans)	Mutations	Signes triple A et âge d'apparition (si connu)			IMC	Sd neurologique
				AL	AC	AI		
1	34	32	c1331+1G>A / c1331+1G>A (IVS14+1G>A)	NN	16 ans		22,64	Oui
2A	57	43	c.270delT/c.1292_1294delTTCinsA ou p.Phe90Leufs*4/ p.Phe431*	NN	29 ans	7 ans	33	Oui
2B	55	54		NN	32 ans	8 ans	26,3	Oui
3	26	19	En attente	NN	14ans	19 ans	17,81	Oui
4A	32	Enfance	c1331+1G>A / c1331+1G>A (IVS14+1G>A)	NN	6 ans	5 ans	13	Oui
4B	33	Enfance		NN	10 ans	Oui	19,5	Oui
5A	21	14	c.755G>C/c.755G>C ou p.Trp252Ser / p.Trp252Ser	NN	14 ans	4 ans	19	Oui
5B	15	2		NN	3 ans	9 ans	18,3	Non
6	10	4	c1331+1G>A / c1331+1G>A (IVS14+1G>A)	NN	8 ans	4 ans	18,9	Non
7	16	11	c.762delC/c.762delC ou p.Ser255Valfs*36/p.Ser255Valfs*36	NN	11 ans	16 ans	16,7	Oui
8	45	38	c.580C>T/c.1024C>T Ou p.Arg194X/ p.Arg342X	NN	12 ans	41 ans	26	Oui
9A	19	ND	En attente	NN	Oui	2 ans	21	Oui
9B	22	10	En attente	NN	Oui	Oui	ND	Oui

TABLEAU 1: Phénotype et génotype des patients. NN : néonatal

	Valeurs de références	1	2A	2B	3	4A	4B	5A	5B	6	7	8	9A	9B
ACTH 8h (ng/L)	14 - 26	189	341	89	107	374	182	1141	4033	3499	222	32	ND	81,2
Cortisol (nM)	352 - 501	490	332	524	911	88	51	38	ND	99	264	211	ND	35,9
Cortisol après 60 min sous Synacthène (nM)	>550	676	422	774	1263	57	< 43	31	ND	ND	245	511	ND	28
Aldostérone (pM)	Couché : 40 - 85	790	149	132	577	103	35	85	94	172	ND	58	ND	ND
Renine (ng/L)	Couché : 2,51 - 35,7	15	11	3,5	12	5,2	12	36	28	14	49	8	ND	14,6
DHEAS (nM)	H : 4082 - 9524 F : 2449 - 8163	1698	111	1318	43	1326	198	1064	1468	< 40	ND	270	ND	ND
CLU (nmol/24h)	H : 15 - 145 F : 10 - 105	ND	81,4	64,1	24,1	72,8	< 3,9	< 10	30	ND	ND	ND	ND	ND
Traitement par Hydrocortisone (mg)	Par jour	Non	15	15	10	20	20	30	20	7,5	10	10	15	20
Traitement par Fludrocortisone (µg)	Par jour	Non	75	Non	50	Non	25/0/0	Non	Non	Non	Non	Non	100	100

TABLEAU 2 Dosages biologiques des patients. NB : Prise de sang réalisée le matin à jeun avant la prise d'hydrocortisone sauf pour les patients 1, 2B et 3

## Discussion

L'insuffisance surrénalienne des patients atteints de triple A est habituellement complète mais peut se manifester à l'âge adulte et dans ce cas est partielle de type insuffisance corticosurrénale de réserve.

Il s'y associe un déficit en DHEAS traduisant l'atteinte de la zone réticulo-fasciculée.

En revanche, la zone glomérulée semble respectée comme le montre la normalité des taux d'aldostérone et de renine.

## Conclusion

Les résultats de cette étude indiquent que les mutations du gène AAAS, associées à un déficit en protéine ALADIN, une nucléoprotéine impliquée dans l'homéostasie de la production de radicaux libres, s'accompagnent d'une absence de réponse ou une réponse partielle du cortisol à l'effet de l'ACTH, avec une diminution de la DHEAS suggérant une destruction partielle ou complète de la zone réticulo-fasciculée.

Références :

- Weber A, Winerker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C et al. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. Hum Mol Genet. 1996 Dec;5(12):2061-6
- Cronshaw JM, Matunis MJ. The nuclear pore complex protein ALADIN is mislocalized in triple A syndrome. PNAS. 2003 May 13;100(10):5823-7
- Milenkovic T, Zdravkovic D, Savic N, Todorovic S, Mitrovic K et al. Triple A syndrome : 32 years experience of a single centre (1977-2008). Eur J Pediatr. 2010;169:1323-8