

# DÉFICIT EN 5 ALPHA-RÉDUCTASE: à propos de 5 cas

I. Gargouri<sup>\*a</sup> (Dr), F. Hadjkacem<sup>a</sup> (Dr), M. Mnif<sup>a</sup> (Pr), F. Mnif<sup>a</sup> (Pr), N. Charfi<sup>a</sup> (Pr), N. Rekik<sup>a</sup> (Pr), M. Abid<sup>a</sup> (Pr)

<sup>a</sup> service d'endocrinologie et diabétologie CHU Hedi Chaker, Sfax, TUNISIE

## Introduction:

Le déficit en 5 $\alpha$  réductase de type 2(D5R) est une affection très rare, de transmission autosomique récessive, due à des mutations, au niveau du gène codant pour l'enzyme 5 $\alpha$  réductase type 2 (SRD5A2). Ce déficit se manifeste par une différenciation incomplète des organes génitaux masculins qui peut être révélée par une ambiguïté sexuelle à la naissance ou à l'âge pubertaire.

## Patients et méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective de 5 patients âgés entre 5 et 26 ans, hospitalisés au service d'endocrinologie du CHU Hedi Chaker de Sfax.

## Observations:

Les résultats épidémiologiques, cliniques et paracliniques de nos observations sont présentés dans le tableau ci-dessous. Par ailleurs, la gynécomastie était absente dans tous les cas avec une virilisation péripubertaire dans 4 cas parmi 5. Tous les patients avaient un caryotype 46,XY avec SRY+. Au terme de ce bilan le sexe féminin était choisi par tous les patients. Une gonadectomie était réalisée chez 4 patients et une oestrogénothérapie a été. Un seul patient a bénéficié d'une génitoplastie féminisante. Une étude génétique est en cours de réalisation.

Caractéristiques épidémiologiques	phénotype	Bilan hormonal	Conduite et évolution
Age : 26 ans - Consanguinité : <b>Non</b> Cas similaires : Oui Stérilité dans la famille : Non Sexe déclaré à l'état civil : féminin	Motif : aménorrhée primaire (AP) Morphotype féminin Tanner : <b>A2 P3 S1</b> Testicules non palpables Absence de structure utérine ou de gonades visibles à l'échographie	*Test à l'HCG: Testo (t0) = 1.2 ng/ml (pic) =10.4ng/ml DHT (t0) = 0.96 nmol/l (pic) = 1.49 nmol/l E2 (t0) < 9pg/ml (pic) =43 pg/ml 17OHP(t0) = 0.66 $\mu$ g/l (pic) = 2 $\mu$ g/l Delta 4A (t0)= 337 ng/100ml (pic)=359 ng/100ml DHA (t0) = 884 ng/ml (pic) = 1895 ng/ml *FSH = 37 mUI/ml *LH = 18 mUI/ml	Œstrogènes perdue de vue
Age : 14 ans - Consanguinité : <b>Non</b> Cas similaires : Non Stérilité dans la famille : Non Sexe déclaré à l'état civil féminin	Motif : ambiguïté sexuelle (AS) Morphotype féminin Tanner : <b>A2 P4 S1</b> Testicules inguinaux Vagin borgne de 5 cm écho: 2 testicules inguinaux de taille normale + absence de l'utérus Génitographie: urètre type féminin+ ébauche de vagin non communiquant avec la vessie	Testo = 3ng/ml FSH = 8.2 mUI/ml LH = 5.7 mUI/ml	Œstrogènes+ Gonadectomie bilatérale (16ans) Clitoridoplastie + labioplastie Recul : 05 ans Tanner : <b>A2 P4 S3</b> Bonne observance du traitement
Age : 5 ans - Consanguinité : <b>Oui</b> Cas similaires : Non Stérilité dans la famille : NP Sexe déclaré à l'état civil féminin	Motif : AS+ masse inguinale gauche Morphotype féminin Tanner : <b>A5 P5 S1</b> - OGE : Prader III Testicules inguinaux Échographie : 2 testicules inguinaux avec absence de structure uterine	<b>Testo = 4ng/ml</b> <b>LH = 36 mUI/ml</b>	Œstrogènes + Castration bilatérale (22 ans) Recul :17 ans Hirsutisme + Trouble psychoaffectif
Age : 14 ans - Consanguinité : <b>Non</b> Cas similaires : Oui Stérilité dans la famille : Oui Sexe déclaré à l'état civil féminin	Motif : AP + Hirsutisme Morphotype féminin Tanner : <b>A4 P5 S1</b> - OGE : Prader III Testicules inguinaux + Vagin borgne de 4 cm Échographie+ IRM pelvienne: 2 testicules inguinaux avec absence de structure utérine	<b>Testo = 3 ng/ml</b> FSH = 40mUI/ml	Œstrogènes + Castration bilatérale Recul : 40 ans – tanner A4 P5 S5
Age : 15 ans - Consanguinité : <b>Non</b> Cas similaires : Oui (Sœur de l'obs. 8) Stérilité dans la famille : Oui Sexe déclaré à l'état civil : féminin	Motif : AP + Hirsutisme Morphotype féminin- Musculature de type masculine Tanner : <b>A5 P5 S1</b> - OGE : Prader II Testicules inguinaux + Vagin borgne de 5 cm Échographie+ IRM pelvienne: 2 testicules inguinaux avec absence de structure utérine	<b>Testo= 4ng/ml</b> FSH = 42 mUI/ml	Œstrogènes + Castration bilatérale Recul : 35 ans – tanner A4 P5 S5

## Discussion and conclusion

La 5 alpha réductase (5R) est une enzyme qui transforme la testostérone en DHT indispensable pour le développement des organes génitaux masculins y compris la prostate durant la vie embryonnaire. Le D5R s'exprime par un défaut de masculinisation du fœtus et il est suspecté devant la constatation d'une ambiguïté sexuelle chez le nouveau-né. A l'âge prépubertaire, le syndrome peut être découvert à l'occasion d'une hernie inguinale, hypospadias et/ou micropénis. La présentation clinique se caractérise par un polymorphisme allant d'un phénotype féminin jusqu'à un phénotype masculin(1,2).

Les canaux de Muller régressent normalement. L'hypoplasie de la prostate est retrouvée de façon constante, argument pour le rôle primordial de la DHT dans le développement de cette glande. L'administration de DHT à la puberté peut augmenter le volume de la prostate.

Le rapport Testostérone/DHT est utile avant et après stimulation par la HCG et peut évoquer fortement le diagnostic de D5R en cas d'ambiguïté sexuelle. Dans le cas de notre série le rapport testostérone/DHT après stimulation par la HCG était supérieur à 20 orientant le diagnostic. Plusieurs mutations décrites sont en rapport avec le substrat de l'enzyme et sa stabilité, les cofacteurs ou même le pH optimal pour l'enzyme. La mutation peut être accompagnée d'une inactivation totale de l'enzyme ou d'une activité résiduelle à différents degrés permettant une virilisation partielle du fœtus(2). Une même mutation peut avoir plusieurs présentations cliniques suggérant l'implication d'autres facteurs de la 5R. Une mutation hétérozygote peut s'accompagner d'une fertilité mais les mutations homozygotes restent les plus fréquentes (1). Le diagnostic prénatal est possible permettant une déclaration du sexe réel de l'enfant à la naissance ainsi qu'une prise en charge thérapeutique précoce. Par ailleurs, il n'est pas encore établi si un traitement précoce dans la période néonatale par androgènes peut induire une virilisation plus réussie. Contrairement aux sujets atteints par un désordre de la différenciation sexuelle type 46,XY, les sujets atteints par ce déficit ont un potentiel de fertilité et un risque moindre de dégénérescence des gonades (2).

## references:

- Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, Costa EMF, Arnhold IJP, Russell DW, et al. Steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 Jul 29];163:206–11.
- Andonova S, Robeva R, Vazharova R, Ledig S, Grozdanova L, Stefanova E, et al. New Territory for an Old Disease: 5-Alpha-Reductase Type 2 Deficiency in Bulgaria. Sex Dev [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 31];11(1):21–8.