

# Cas d'un patient avec un hypercortisolisme infra-clinique persistant après exérèse d'un adénome corticosurrénalien, révélant une nouvelle mutation du GR

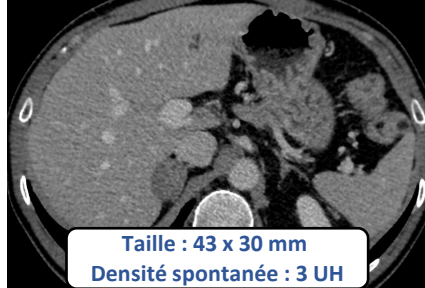
M. Bastin<sup>\*a</sup> (Dr), C. Jublanc<sup>a</sup> (Dr), E. Kuhn<sup>a</sup> (Dr), C. Sergeant<sup>a</sup> (Dr), E. Chaigneau<sup>a</sup> (Dr), C. Moisan<sup>b</sup> (Dr), J. Bouligand<sup>c</sup> (Dr), E. Bruckert<sup>a</sup> (Pr)

<sup>a</sup> Service d'Endocrinologie et Prévention Cardio-Vasculaire, institut IE3M, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France, Paris, FRANCE ; <sup>b</sup> Service de Diabétologie, institut IE3M, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France, Paris, FRANCE ; <sup>c</sup> Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité Mixte de Recherche-U1185, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France., Paris, FRANCE

**A PROPOS D'UN CAS – Mr M** Nous rapportons le cas d'un homme de 45 ans ayant comme principaux antécédents un diabète de type 1 (DT1) non compliqué, une dyskinésie paroxystique à IRM cérébrale normale et un tabagisme actif estimé à 40 paquets-années.

## 1 / Surrénalectomie droite pour syndrome de Cushing ACTH-indépendant infra-clinique

CLU (20-50)	199 ug/24h
Cortisol minuit (<20)	64 ng/mL
Freinage minute (<18)	35 ng/ml
ACTH	< 12 pg/mL



**Histologie :** Adénome corticosurrénalien, WEISS 0.

## 2 / Evolution : persistance d'un hypercortisolisme biologique cette fois ACTH-dépendant, infra-clinique

CLU (20-50)	167 ug/24h
Cortisol minuit (<20)	74 ng/mL
Freinage minute (<18)	47.1 ng/ml
Freinage faible	Cortisol 37 ng/ml ACTH à 34 pg/ml, CLU < 10 µg/24h.
ACTH	122pg/mL
Test au CRH et Minirin	Absence de réponse

IRM hypophysaire : normale  
TDM thoracique : normale

### Séquençage du gène NR3C1

**Mutation faux-sens probablement pathogène (Arg569Gln) de NR3C1** à l'état hétérozygote, jamais rapportée à ce jour.

## COMPARAISON AVEC LES CAS DE L'ETUDE MUTA-GR (2018, G Vitellius et al)

**Objectif :** Déterminer la prévalence et le polymorphisme du GR (récepteur aux glucocorticoïdes) parmi les patients avec incidentalome(s) surrénalien(s), HTA et/ou hypercortisolisme infra-clinique.

**Résultats :** 5 mutations hétérozygotes différentes ont été décelées parmi les 100 patients inclus. En comparaison aux sujets non mutés ces 5 patients étaient significativement moins hypertendus et avaient un taux de HDL cholestérol plus élevé. Leurs CLU (Cortisol Libre Urinaire) et freinage minute étaient plus pathologiques. La kaliémie et l'aldostérone étaient abaissées, sans élévation de la rénine (pseudominéralocorticisme). L'aspect radiologique des surrénales était non discriminatif.

	R469X	R4775	R491X	QR01H	L672P	Mr M
Age (années)	56	50	44	60	46	45
Sexe (H/F)	H	F	H	F	H	H
HTA / Diabète	OUI / NON	OUI / OUI	NON/NON	NON/NON	NON/NON	NON/OUI (DT1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26	46.9	31.1	23.7	25.8	19.2
Kaliémie (mmol/L)	3.5	3.5	3.8	3.8	3.6	3.9
Glycémie à jeun (mmol/L)	4.8	5.1	5.5	6.5	5	3.3 (insuline)
HDL-chol (g/L)	0.6	0.6	0.52		1.1	1.13
CLU	1.7N	1.7N	2N	0.7N	2.5N	2.7N
Cortisol minuit (ng/mL)	43.1	40.9	87	37.3	89.9	74
Freinage minute (ng/mL)	43.1	59.5	167.8	14.5	126.9	47.1
ACTH (pg/ml)	11.5	26	85	8	24	122
Rénine (pg/ml)	2.5	212.7	2	7	12	20
Aldostérone (pg/ml)	22	16.6	20	<27	1	30
Hyperplasie G et/ou D	G et D	G	G	G	NON	NON
Nodule > 10mm G et/ou D	G et D	NON	G et D	G	G et D	D

**ANALYSE FONCTIONNELLE :** Une analyse fonctionnelle de cette nouvelle mutation **Arg569Gln** est en cours au laboratoire du Kremlin Bicêtre (unité UMR-S1185) afin de déterminer son impact précis sur le métabolisme des glucocorticoïdes.

**CONCLUSION :** Comme démontré par l'étude Muta-GR, le gène NR3C1 se caractérise par un grand polymorphisme et ses différentes mutations entraînent des phénotypes clinico-biologiques d'hypercortisolisme variables. Le cas que nous rapportons se démarque par une ACTH initialement freinée alors que le patient avait un adénome surrénalien cortisolique et ce, malgré la résistance aux glucocorticoïdes.