

## Hypoaldostéronisme congénital familial par défaut de la 18-OH-déhydrogénase

Etude hormonale avant et après guérison du syndrome de perte de sel

R. RAPPAPORT<sup>[27]</sup>, F. DRAY, J. C. LEGRAND et P. ROYER

Hôpital des Enfants-Malades et Centre Hospitalo-Universitaire, Paris, France

### *Extract*

In one case studied from the neonatal period through a follow-up period at almost five years of age, a salt-losing syndrome could be related to a defect in 18-OH-dehydrogenase.

In the initial course of the disease, treatment with desoxycorticosterone acetate controlled the salt-losing tendency. At that time, the rate of aldosterone secretion was less than 10  $\mu\text{g}/\text{day}$  and that of urinary tetrahydroaldosterone was less than 5  $\mu\text{g}/\text{day}$ . In contrast, the rate of corticosterone secretion was 5400  $\mu\text{g}/\text{day}$  and the F:B ratio was 0.8. Urinary 18 hydroxytetrahydro A (18 OH-THA) was increased to 128  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ . There was no cortisol insufficiency; secretion rate was 20  $\text{mg m}^2/\text{day}$  and plasma ACTH 0.24  $\text{mU}/100 \text{ ml}$  plasma. At 20 months of age, treatment was stopped because of hypernatremia. From that time on, the child was clinically normal and received no salt supplement.

The hormonal results were as follows: At 22 months of age, the secretion rate of aldosterone was less than 5  $\mu\text{g}/\text{day}$  and of corticosterone was 8600  $\mu\text{g}/\text{day}$  on the sixth day of a well-tolerated salt suppression test. 18 OH-THA was 116  $\mu\text{g}/\text{day}$ ; the F:B ratio for urinary metabolites was low, 0.9.

At 3 years and 7 months of age, excretion of urinary tetrahydroaldosterone was 10  $\mu\text{g}/\text{day}$ , 18 OH-THA was in the normal range, and the F:B ratio remained low, 0.6 (normal salt intake).

At 4 years and six months of age, secretion rate was 19  $\mu\text{g}/\text{day}$  and the 18 hydrocorticosterone secretion rate was 470  $\mu\text{g}/\text{day}$  (ratio 18 OH-B:aldosterone 24.7). Plasma renin activity was 88.8  $\text{ng}/\text{l}/\text{min}$ .

The brother of the propositus was observed when 6 years of age. Urinary tetrahydrosterone was 27  $\mu\text{g}/\text{day}$ , 18 OH-THA was 75  $\mu\text{g}/\text{day}$ , and the urinary F:B ratio was 0.7 while receiving a normal salt intake.

The spontaneous clinical improvement of subjects with the salt-losing syndrome is possibly related to the appearance of a certain amount of aldosterone, an increase in secretion of corticosterone, and modification in salt content of a normal diet during this period.

### *Speculation*

A salt-losing syndrome due to 18-OH-dehydrogenase deficiency, probably familial, improved spontaneously. Long-term studies showed persistence of the biosynthetic defect. The data presented raise questions concerning clinical recovery that could be correlated with steroid administration and, possibly, with modifications in sodium homeostasis at that period of life.

*Histoire clinique*

L'étude a porté sur deux frères. Les parents sont d'origine hollandaise, non consanguins et bien portants. La mère a eu quatre grossesses: le premier enfant est décédé à la naissance sans cause reconnue, une deuxième grossesse a été interrompue par une fausse-couche à trois mois. Patrick (cas 2) est né le 3.5.1961, Michel (cas 1) est né le 3.10.1963.

*Cas 1*

Michel B. a présenté une hypotrophie sévère dès la période néonatale. A l'âge de trois mois, on a mis en évidence une hyponatrémie (112 mEq/l) et une hyperkaliémie (6,5 mEq/l attribuées à une insuffisance surrénale. Un traitement comportant hydrocortisone (10 mg/jour), chlorure de sodium (2 g/jour) a permis une amélioration. Une rechute est survenue à l'arrêt. L'enfant a été admis à l'Hôpital des Enfants-Malades à l'âge de 7 mois: son poids était de 3940 g, sa taille était de 60 cm (-4 déviations standards). Le syndrome de perte de sel a été confirmé: natrémie: 124 mEq/l, kaliémie: 5,1 mEq/l, et sodium urinaire 8 mEq/24 h pour un apport de 5 mEq de sodium par jour. Il n'y avait pas de pigmentation cutanée anormale, les organes génitaux externes étaient normaux. Un traitement comportant 2,5 mg d'acétate de désoxycorticostérone et un supplément de 2 g de ClNa par jour a été instauré.

L'amélioration clinique a été rapide. Mais à l'âge de 16 mois, une augmentation du chlore (111 puis 119 mEq/l) et du sodium (150 mEq/l) plasmatiques a fait cesser le traitement. Depuis cette date l'enfant a un régime alimentaire normal. A l'âge de 19 mois, une épreuve de restriction sodée a confirmé la capacité à retenir normalement le sodium (fig. 1). Le dernier contrôle clinique et électrolytique fait à 4 ans et 6 mois était normal.

Le retard staturo-pondéral a été progressivement rattrapé après la mise en route du traitement. La taille

évolue aux environs de la 2<sup>e</sup> déviation standard en dessous de la moyenne. A 4 ans et 6 mois: taille: 96,5 cm; poids: 14,5 kg.

*Cas 2*

Patrick B. a du être hospitalisé dès la période néonatale pour vomissements fréquents. A l'âge de 18 mois, il pesait encore 4 kg. Après 20 mois, les troubles ont disparu. La croissance ultérieure a été normale. A l'âge de 6 ans, les électrolytes sanguins sont normaux, la taille est de 112 cm (-1 DS), le poids: 19,6 kg.

*Méthodes d'exploration**Mesure des taux de sécrétion hormonale*

*Corticostérone.* La pureté de la 1-2 H<sup>3</sup> corticostérone (New England Nuclear Corporation - A.S. 1,04 Ci/mM) a été vérifiée supérieure à 95 % par chromatographie sur colonne de celite (isooctane-toluène 2-8: méthanol-eau 7-3).

Les urines ont été collectées pendant 72 heures après l'injection. Après extraction des stéroïdes libres par l'acétate d'éthyle et des sulfoconjugués libérés par solvolysé à l'acétate d'éthyle à pH 1 selon la technique de BURSTEIN [4], une hydrolyse enzymatique par le suc d'*Hélix Pomatia* a été pratiquée. Les stéroïdes ont été extraits par le chloroforme. La séparation de la tétrahydro-11-déhydrocorticostérone (THA) de l'allotétrahydrocorticostérone (ATHB) et de la tétrahydrocorticostérone (THB) a été faite par chromatographie sur papier (système Toluène-Propylène-glycol). Chaque métabolite a été élué séparément et deux d'entre eux (ATHB et THB) ont été acétylés par l'anhydride acétique <sup>14</sup>C (A.S. 1 mCi/mM). La purification des stéroïdes acétylés a été réalisée par chromatographies successives: plaques de gel de silice (acétone-benzène (1-9); colonne de celite (hexane-benzène 8-2/formamide); colonne de celite (hexane/méthanol-eau 7-3).

Une activité spécifique constante a été déterminée avec des écarts inférieurs à 5 % entre les deux métabolites étudiés.

Chez trois enfants normaux, en régime normal, les taux de sécrétion de corticostérone ont été de 2,3 mg/24 h (à 9 mois), 1,8 mg/24 h (à 5 mois) et 1,3 mg/24 h (à 15 mois). Ce dernier a été soumis à une restriction sodée de 10 mEq/jour pendant six jours: le taux de sécrétion est passé à 1,95 mg/24 h.

*Aldostérone.* La pureté de la 1-2 H<sup>3</sup> d-Aldostérone (New England Corporation A-S 35 mCi/mM) a été vérifiée sur colonne de celite (toluène-méthanol-eau 7,3). La technique est celle de KLIMAN *et al.* modifiée par l'un de nous [17]. Les valeurs normales sont identiques aux valeurs publiées par les auteurs.

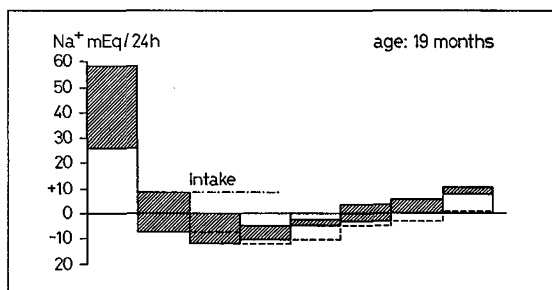


Fig. 1. Sodium cumulative balance during salt restriction after spontaneous recovery (case 1, at the age of 19 months).

*18 hydroxycorticostérone.* La 18-OH-B a été obtenue par incubation d'adénomes de la zone glomérulée de surrénales humaines (Syndromes de Conn) avec de la corticostérone tritiée (AS = 15 Ci/mM). Elle a été identifiée par rapport à la 18-OH-B témoin [24]: à l'état libre dans les systèmes chromatographiques sur papier suivants:

dichloroéthane/éthylène glycol  
acétate d'éthyle-toluène 7-3/éthylène glycol 10  
acétate de butyle 5/formamide-eau 1-1

A l'état oxydé, dans les systèmes:  
benzène-heptane 67-33/méthanol-eau 80-20  
hexane-benzène 1-1/propanediol  
benzène-formamide

La technique de mesure de la sécrétion est celle de ULICK [20], basée sur l'isolement de la 18-hydroxytétrahydro A. L'activité spécifique a été déterminée non seulement sur le monoacétate de sa lactone, mais aussi sur le diacétate. Ce dernier a été purifié dans les systèmes: ligroïne/propylène-glycol, méthylcyclohexane 5/méthanol-eau 3-2 et iso-octane 5/méthanol-eau 3-2.

Chez deux enfants normaux avec un apport de 30 mEq de Na par jour, les taux de sécrétion ont été de: 275 et 287  $\mu\text{g}$  par 24 heures.

*Cortisol.* La pureté du cortisol 1-2 H<sup>3</sup> (New England Corporation AS: 15 Ci/mM) a été vérifiée par chromatographie sur papier en système toluène-acétate d'éthyle 90-10/méthanol-eau 50-50. Technique adaptée de COPE et BLACK selon MIGEON [14].

#### Séparation chromatographique des corticostéroïdes

La totalité des urines de 24 heures, séparées des stéroïdes libres par une extraction au dichlorométhane, a été soumise à l'hydrolyse enzymatique. Les stéroïdes libérés ont été extraits trois fois, volume à volume par le dichlorométhane, la phase organique a été lavée au carbonate de sodium, à l'eau, puis évaporée sous vide.

L'extrait urinaire a été soumis à la méthodologie résumée sur la figure 2, permettant d'obtenir après chromatographie sur colonne de célite 545, trois fractions représentant une première séparation des métabolites de la DOC, de la B et du F. Chaque fraction a été dépigmentée et les stéroïdes ont été séparés par chromatographie sur papier. La révélation des standards a permis l'élution des zones correspondantes. Les stéroïdes ont été finalement dosés soit par microréaction au bleu de tétrazolium [7], soit par la réaction de PORTER et SILBER [16].

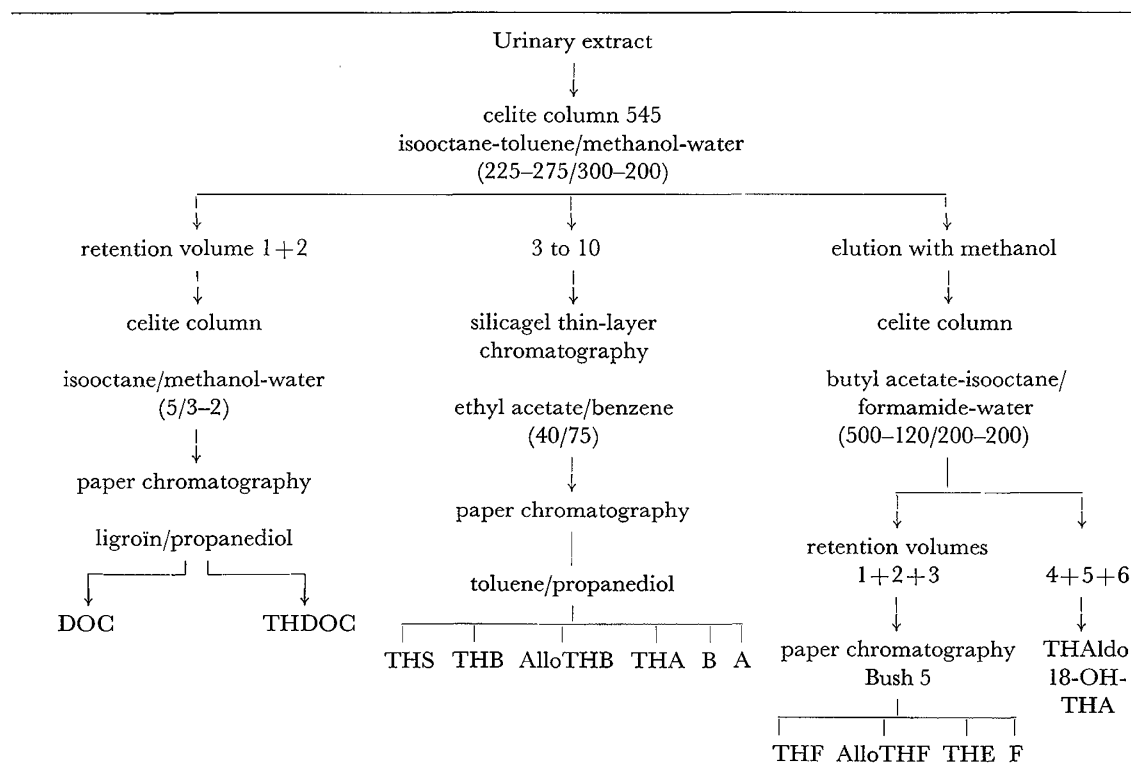


Fig. 2. Urinary corticosteroids fractionation.

Après les premières étapes de séparation (fig. 2), la tétrahydroaldostérone a été dosée selon une méthode mise au point par l'un d'entre nous [8]. La 18-hydroxy-tétrahydro-11-déhydrocorticostérone (18-OH-THA) a été oxydée par l'acide périodique puis acétylée avec de l'anhydride acétique C-14 (AS = 0,2 mCi/mM) selon la méthode de ULICK [16]. Après 3 chromatographies successives, l'absence de contaminant 14-C a permis une détermination de l'acétate de lactone, ne tenant pas compte des pertes aux différents étapes de la purification, faute de posséder comme traceur suffisamment de 18 OH-THA tritiée d'activité spécifique élevée. Les valeurs trouvées représentent donc des valeurs minimales auxquelles nous n'avons appliqué aucun facteur de correction étant donnée sa variabilité (5 à 21 % de récupération sur la tétrahydroaldostérone dosée par la même méthode).

Chez deux enfants normaux, en régime alimentaire normal à l'âge de 9 ans et 5 mois, l'élimination urinaire était de 27 et 31 µg par 24 heures.

Comme standard de référence, nous avons utilisé le produit d'oxydation du métabolite principal obtenu après administration de 18 OH-B tritiée à un enfant normal. Ce métabolite a les mêmes critères chromatographiques à l'état libre, oxydé et acétylé que la 18 OH-THA isolée par ULICK [19].

*Autres dosages hormonaux*

Les dosages de 17 cortostéroïdes, 17 hydroxycorticostéroïdes, pregnanetriol urinaires ont été effectués au laboratoire d'Endocrinologie du Professeur M.F. JAYLE [9]. Le cortisol plasmatique a été mesuré par fluorométrie [3].

L'activité plasmatique ACTH a été déterminée par une méthode biologique dans le laboratoire du Professeur GIRARD [8].

L'épreuve de stimulation par l'ACTH a comporté l'injection intra-musculaire quotidienne pendant trois jours de 20 unités d'ACTH-Retard par jour.

L'épreuve à la Métopirone a été faite à la dose de 3 g/m<sup>2</sup>/jour en six prises, pendant 24 heures.

L'activité rénine plasmatique a été mesurée selon la méthode de BOUCHER *et al.* [2]. Les valeurs normales sont de 13,8 ± 6,9 mg/l/min. La limite supérieure chez des sujets normaux est de 33,3 ng/l/min [11].

*Résultats*

*Cas 1*

L'étude a porté sur deux périodes de l'évolution vers la guérison spontanée (tableaux I et II).

*Durant le syndrome de perte de sel.* A l'âge de 12 mois, cinq jours après la suppression du traitement par la desoxycorticostérone, l'enfant recevant 8 mEq de sodium par jour, la natrémie est à 124 mEq/l. Dans ces

Table I. ACTH and metopirone tests (case 1)

	Salt losing syndrome Age: 10 months	Clinically normal Age: 20 months
<i>Basal</i>		
17 OHCS	0.48 mg/24 h	1 mg/24 h
17 ketosteroids	0.15 mg/24 h	0.2 mg/24 h
Pregnanetriol	0.1 mg/24 h	traces
Plasma cortisol	12 µg/100 ml	-
<i>ACTH test</i>		
17 OHCS	1 mg/24 h	3.4 mg/24 h
17 ketosteroids	0.32 mg/24 h	0.92 mg/24 h
Pregnanetriol	0.1 mg/24 h	0.1 mg/24 h
Plasma cortisol	15 µg/100 ml	37.5 µg/100 ml
<i>Metopirone test</i>		
17 OHCS	0.56 mg/24 h	
17 ketosteroids	0.24 mg/24 h	

conditions, la tétrahydroaldostérone urinaire est inférieure à 5 µg/24 h, alors que l'ensemble des métabolites de la corticostérone est élevé, avec rapport F/B (métabolites de F/métabolites de B) très abaissé à 0,8. L'excrétion de TH DOC est de 150 µg/jour.

Une valeur de 128 µg/24 h de 18-OH-THA est nettement supérieure à la normale dans nos conditions expérimentales. Les taux de sécrétion, mesurés à la même période, confirment la réduction sévère de synthèse de l'aldostérone (< 10 µg/24 h) et l'augmentation de la corticostérone (5400 µg/24 h). Le taux de sécrétion du cortisol est de 5,6 mg/24 h (soit 20 mg/m<sup>2</sup>/24 h) et le taux d'ACTH plasmatique 0,24 mU/100 ml (normal 0,24 ± 0,02). La stimulation par l'ACTH n'a pas provoqué de réponse nette, de même l'épreuve à la Métopirone (tableau I).

*Après guérison clinique spontanée.* La figure 1 qui exprime le bilan cumulatif du sodium, compte tenu des apports alimentaires et de l'élimination urinaire, montre qu'à l'âge de 19 mois, M.B. présentait une capacité à retenir normalement le sodium.

Malgré l'apparente guérison, l'élimination urinaire de tétrahydroaldostérone reste inférieure à 5 µg/24 h. Les métabolites de la corticostérone sont encore augmentés et surtout le rapport F/B est très abaissé. L'élimination de 18-OH-THA est élevée. La sécrétion d'aldostérone est inférieure à 5 µg/24 h au cours de l'épreuve de restriction sodée, contrastant avec un taux de sécrétion de corticostérone atteignant 8600 µg/24 h. Une nouvelle épreuve de stimulation par l'ACTH-retard fait monter les 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires à 3,4 mg/24 h.

Table II. Urinary corticosteroid excretion and secretion rates in case 1 and 2 ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )

	Case 1: Michel B.					Case 2: Patrick B.
	Salt losing syndrome	Spontaneous clinical recovery				Clinically normal
Age	12 months	1 year <sup>8</sup> / <sub>12</sub>	2 years <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	3 years <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	4 years <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	6 years
Sodium intake	8 mEq/day <sup>1</sup>	8 mEq/day <sup>1</sup>	normal intake	normal intake	normal intake	normal intake
<i>Aldosterone</i>						
TH Aldo	5	5	5	10	5	27
Secretion rate	10	5 (22 mo)	-	-	19	-
<i>18 OH Corticosterone</i>						
18 OHTHA	128	116	100	35	-	75
Secretion rate	-	-	-	-	470	-
<i>Corticosterone</i>						
THB	250	354	170	120	235	1184
THA	900	409	320	288	500	896
ATHB	720	228	860	580	412	1920
A	100	-	-	-	-	-
B	200	-	20	10	25	50
Total metabolites	2170	991	1350	988	1172	3000
Secretion rate	5400 (12 mo) 5500 (16 mo)	8600 (22 mo)	-	-	-	-
<i>Deoxycorticosterone</i>						
THDOC	150	150	100	35	-	120
DOC	-	traces	10	-	-	-
<i>Cortisol</i>						
THE	1420	727	900	448	875	1360
THF	140	255	150	77	135	420
ATHF	200	-	150	96	183	288
Total metabolites	1760	982	1200	621	1193	2068
Secretion rate	5800	-	-	-	-	-
THS	100	50	75	16	25	120
F/B ratio	0.8	1	0.92	0.62	1	0.7

<sup>1</sup> Values obtained between the 6th and 8th day of salt restriction and suppression of DOC treatment.

A l'âge de 2 ans et 6 mois, en régime normalement salé, les anomalies urinaires persistent. Par contre à 3 ans et 7 mois, on constate la présence de 10  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  de tétrahydroaldostérone, le rapport reste très abaissé à 0,62 (en régime normalement salé). L'excrétion de 18-OH-THA est de 35  $\mu\text{g}/24\text{ g}$ .

A l'âge de 4 ans et 6 mois, en régime normalement salé, la sécrétion de 18-OH-B est de 470  $\mu\text{g}$ , la sécrétion d'aldostérone est de 19  $\mu\text{g}$ . Le rapport 18-OH-B/aldostérone est de 24,7 alors que normalement sa valeur est en moyenne de 3 [20]. L'activité rénine plasmatique est de 88,8 ng/l/min.

#### Cas 2

Patrick B. était âgé de six ans lorsque le fractionnement des corticostéroïdes a été effectué. L'aldostérorurie est alors normale (27  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ). Mais les métabolites de la corticostérone sont excrétés en quantité très anormale avec un rapport F/B de 0,52 qui traduit la synthèse exagérée de corticostérone. L'élimination de 18-OH-THA à 75  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  est à la limite supérieure de la normale (tableau II).

Il n'a pas été possible d'obtenir des prélèvements sanguins pour dosage de l'activité rénine plasmatique chez cet enfant.

*Discussion*

Les étapes successives de la biosynthèse de l'aldostérone ne sont pas encore définitivement établies. La voie métabolique la plus vraisemblable comporte l'hydroxylation de la corticostérone en 18-hydroxycorticostérone suivie d'une oxydation en aldostérone. Ceci suppose la double intervention enzymatique d'une 18-hydroxylase puis d'une 18-OH-déhydrogénase [12]. A ces deux étapes enzymatiques correspondent deux types d'hypoaldostéronisme congénital: défaut en 18 hydroxylation décrit par VISSER *et al.* [6, 22], défaut en 18-OH-déhydrogénase des observations de ULICK *et al.* [18] et DAVID *et al.* [5]. Notre observation appartient à ce dernier groupe. Le diagnostic repose sur le caractère isolé du syndrome de perte de sel, l'absence d'aldostérone urinaire, l'augmentation de la production de corticostérone avec une importante diminution du rapport F/B, l'augmentation du rapport sécrétion 18-OH-B/sécrétion aldostérone et l'augmentation de l'activité rénine plasmatique. Comme dans les autres observations, le traitement par la desoxycorticostérone a permis de corriger le syndrome de perte de sel.

L'évolution clinique, suivie jusqu'à l'âge de 4 ans et 6 mois dans le cas 1, s'est faite vers la guérison spontanée, obligeant à cesser tout traitement. Ce mode évolutif est à rapprocher des observations antérieures: deux des enfants publiés par VISSER *et al.* ne reçoivent plus de desoxycorticostérone et sont équilibrés par un régime riche en sel, non contrôlé [VISSER: Communication personnelle], un des cas rapportés par DAVID *et al.* présente à 20 mois une forme clinique très discrète car une épreuve de restriction sodée a été nécessaire pour mettre en évidence le défaut de rétention du sodium [5].

Au cours de l'évolution du cas 1 les résultats des études hormonales méritent les commentaires suivants:

A l'âge de 12 mois la sécrétion du cortisol et le taux d'ACTH plasmatique sont normaux. L'absence de réponse à la stimulation par l'ACTH au même âge ne peut être expliquée. Elle est d'ailleurs normale lors d'une nouvelle épreuve à l'âge de 20 mois.

L'évolution de la fonction minéralocorticoïde comporte une augmentation modérée de la sécrétion d'aldostérone qui est inférieure à 5 µg/24 h à l'âge de 20 mois, puis égale à 19 µg/24 h à l'âge de 4 ans et 6 mois. La sécrétion de corticostérone élevée à la phase initiale avec syndrome de perte de sel, augmente à l'âge de 22 mois lorsque la rétention sodée est devenue normale.

Le bloc enzymatique persiste, comme le prouvent l'ensemble des résultats obtenus à l'âge de 4 ans et 6 mois. Bien que critiquable, on notera que le rapport F/B est resté inférieur ou égal à 1, témoignant indirectement de l'augmentation des métabolites de la corticostérone par rapport à ceux du cortisol.

L'élimination urinaire de 150 µg de TH DOC par 24 heures ne peut être interprétée avec certitude faute de valeurs témoins. Il est possible qu'une augmentation de la sécrétion de DOC intervienne aussi [18].

La disparition du syndrome de perte de sel avec une réponse normale à la restriction sodée à 20 mois, et l'évolution ultérieure sont à rapprocher de l'augmentation modérée de la sécrétion d'aldostérone et de la sécrétion élevée de corticostérone (bien que ce stéroïde n'ait qu'une faible activité minéralocorticoïde). En l'absence de mesure du taux de sécrétion, le rôle de la desoxycorticostérone dans notre cas ne peut être apprécié. Les résultats obtenus à l'âge de 4 ans et 6 mois permettent d'écarter l'hypothèse d'une maturation tardive de la 18-OH-déhydrogénase. Aucun argument ne peut être retenu en faveur de la synthèse d'une certaine quantité d'aldostérone par une autre voie métabolique. D'ailleurs, *in vitro*, la 18-hydroxycorticostérone est un précurseur obligatoire que l'on parte de la corticostérone, de la desoxycorticostérone ou de la progestérone [12, 15].

L'augmentation probable de la sécrétion d'aldostérone pourrait être liée à une hyperplasie progressive de la zone glomérulée sous l'effet d'une stimulation prolongée par le système rénine-angiotensine. Dans un de leurs cas (n° 2) VISSER *et al.* avaient observé un aspect tubulé et vide de la partie externe du cortex surrénal avec de larges espaces entre les colonnes cellulaires peu développées et par endroit des formations adénomateuses, une augmentation de la cellularité de la zone juxta-glomérulaire avec une macula densa nettement visible [22]. Un taux élevé de rénine plasmatique a été vérifié dans les cas antérieurement publiés [5 et ULICK in 20] ainsi que dans le nôtre. L'augmentation de la sécrétion de corticostérone est due au blocage enzymatique et à l'augmentation de la rénine. En effet, si la plus grande partie de la corticostérone est sous la dépendance de l'ACTH [20], une fraction est élaborée sous l'influence de l'angiotensine comme cela a pu être démontré au cours d'épreuves de restriction sodée et en présence de dexaméthasone chez des sujets recevant un inhibiteur de la synthèse d'aldostérone [1]. Par contre chez le sujet normal la seule restriction sodée, malgré l'augmentation de l'angiotensine plasmatique, ne détermine pas de variation significative de la sécrétion de corticostérone [13].

L'amélioration clinique a cependant précédé l'apparition de quantités significatives d'aldostérone. Il est possible que des modifications de l'homéostasie du sodium et de la sécrétion de l'aldostérone nécessaire pour maintenir celle-ci, interviennent simultanément chez l'enfant normal. Rapportée à la surface corporelle la sécrétion d'aldostérone est plus élevée dans les premières années de la vie, comme on peut le déduire des résultats présentés par WELDON *et al.* [23]. Dans ce

système de référence, peut être critiquable, tout se passe comme si une plus grande quantité d'aldostérone était nécessaire chez le nourrisson pour maintenir une natriémie normale dans les conditions alimentaires normales habituelles. Enfin, l'alimentation normale apporte elle-même une quantité croissante de sodium dans les premières années de la vie. Ces faits ont pu intervenir dans l'évolution du cas 1.

La guérison clinique pourrait donc être liée ici à un double processus :

L'apparition d'une capacité rénale normale à retenir le sodium avec une augmentation de la sécrétion de corticostérone et peut-être de désoxycorticostérone, l'augmentation de l'aldostérone n'intervenant que plus tardivement.

L'augmentation progressive de l'apport sodé alimentaire qui serait suffisant pour maintenir un équilibre électrolytique normal. L'étude prolongée de nouvelles observations devrait permettre de mieux comprendre le processus de guérison clinique de ce syndrome de perte de sel.

Les anomalies observées chez le second enfant ne permettent qu'un diagnostic de présomption basé sur les symptômes notés au cours de la première année de la vie et l'excrétion élevée des métabolites de la corticostérone, avec une forte diminution du rapport F/B à 0,7 (valeurs normales entre 4 et 6 ans: 4 à 6). On le rapprochera du cas 1 de VISSER *et al.* [22] étudié à l'âge de 13 ans avec une aldostéronurie nulle et un rapport urinaire F/B à 3,6 sous régime riche en sel. Dans notre cas le rapport 18-OH-THA/TH Aldo est difficile à interpréter car la valeur de l'excrétion de 18-OH-THA est une valeur minimum, comme cela a été expliqué plus haut. Des mesures de sécrétion auraient été nécessaires pour affirmer le diagnostic dans notre deuxième cas.

#### Références et Notes

1. BLEDSOE, T.; ISLAND, D.P.; RIONDEL, A.M. and LIDDLE, E.W.: Modification of aldosterone secretion and electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 18-oxidation. *J. clin. Endocrin.* 24: 740 (1964).
2. BOUCHER, R.; VEYRAT, R.; CHAMPLAIN, J. DE and GENEST, J.: New procedures for measurement of human plasma angiotensin and renin activity levels. *Canad. med. Ass. J.* 90: 194 (1964).
3. BRAUNSBURG, H. and JAMES, V.H.T.: The determination of adrenocortical steroid in blood: observation on the reliability of a simple fluorimetric method for cortisol. *J. Endocrin.* 25: 309 (1962).
4. BURSTEIN, S. and LIEBERMAN, S.: Hydrolysis of ketosteroid hydrogen sulfates by solvolysis procedures. *J. biol. Chem.* 233: 331 (1958).
5. DAVID, R. and DRUCKER, W.: Growth retardation due to a defect in aldosterone synthesis (abstract). 37th Annual Meeting of the Society for Pediatric Research, Atlantic City, April 1967.
6. DEGENHART, H.J.; FRANKENA, L.; VISSER, H.K.A.; COST, W.S. and VAN SETERS, A.P.: Further investigation of a new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone: evidence for a defect in 18-hydroxylation of corticosterone. *Acta physiol. pharmacol. neerl.* 14: 1 (1966).
7. DESGREZ, P.; SCHLUMBERGER, J. et JAYLE, M.F.: In *Analyse des stéroïdes hormonaux*, tome II, p. 134 (Masson, Paris 1962).
8. GIRARD, F.; BINOX, M. et PHAM-HUU-TRUNG, M.T.: Méthode d'estimation de l'activité corticotrope du plasma. *Rev. franç. Et. clin. biol.* 11: 732 (1966).
9. JAYLE, M.F.: *Analyse des stéroïdes hormonaux. Méthodes de dosages*, tome II (Masson, Paris 1962).
10. LEGRAND, J.C.; LEGRAND, S.; ZOGBI, F. et GUILLEMANT, S.: Détermination quantitative de la tétrahydroaldostérone urinaire. *Ann. Biol. clin.* 25: 1199 (1967).
11. MEYER, P.; ECOIFFIER, J.; ALEXANDRE, J.M.; DEVAUX, C.; GUIZE, L.; MENARD, J.; BIRON, P. and MILLIEZ, P.: Prognostic value of plasma renin activity in renovascular hypertension. *Circulation* 36: 570 (1967).
12. NICOLIS, G.L. and ULICK, S.: Role of 18-hydroxylation in the biosynthesis of aldosterone. *Endocrinology* 76: 514 (1965).
13. RAITI, S.; KOWARSKI, A.; MORRIS, R.E., Jr., and MIGEON, C.J.: Some aspects of the control of aldosterone secretion in man. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 119: 407 (1966).
14. RAPPAPORT, R.; DRAY, F.; LEDRU, M.J.; SAVOIE, J.C.; SEBAOUN, J.; MARIE, J. et DREYFUS, G.: Mesure de la sécrétion du cortisol par dilution isotopique et comparaison avec d'autres index de l'activité corticosurrénale chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev. franç. Et. clin. biol.* 10: 46 (1965).
15. SANDOR, T.J. and LANTHIER, A.: The *in vitro* biosynthesis of 18-hydroxylorticosterone -C14 by slices of zona glomerulosa of beef adrenals and by human adrenals. *Acta endocrin., Kbh.* 42: 355 (1963).
16. SILBER, R.H. and PORTER, C.C.: Determination of 17-21 dihydroxy-ketosteroides in urine and plasma. *J. biol. Chem.* 210: 923 (1954).
17. THERVET, F.; SALAS, A.; DRAY, F.; SEBAOUN, J.; SAVOIE, J.C. et DREYFUS, G.: Applications cliniques de la mesure de la sécrétion d'aldostérone par une méthode de double dilution isotopique. *Ann. Endocrin.* 26: 161 (1965).

18. ULICK, S.; GAUTIER, E.; VETTER, K.K.; MARKELLO, J.R.; YAFFE, S. and LOWE, C.U.: An aldosterone biosynthetic defect in a salt-losing disorder. *J. clin. Endocrin.* 24: 669 (1964).
19. ULICK, S. and VETTER, K. K.: Identification of two C18 oxygenated corticosteroids isolated from human urine. *J. biol. Chem.* 237: 3364 (1962).
20. ULICK, S. and VETTER, K. K.: Simultaneous measurement of secretory rates of aldosterone and 18 hydroxycorticosterone. *J. clin. Endocrin.* 25: 1015 (1965).
21. VISSER, H. K. A.: The adrenal cortex in childhood. Part 2: Pathological aspects. *Arch. Dis. Childh.* 41: 113 (1966).
22. VISSER, H. K. A. and COST, W. S.: A new hereditary defect in the biosynthesis of aldosterone: Urinary C-21-corticosteroid pattern in three related patients with a salt-losing syndrome suggesting an 18-oxidation defect. *Acta endocrin., Kbh.* 47: 589 (1964).
23. WELDON, V. V.; KOWARSKI, A. and MIGEON, C. J.: Aldosterone secretion rates in normal subjects from infancy to adulthood. *Pediatrics* 39: 713 (1967).
24. La 18-OH-corticostérone tritiée nous a été fournie aimablement par les Docteurs H. J. DEGENHART et H. K. A. VISSER (Medical School of Rotterdam), que nous remercions.
25. Nous remercions le Professeur DESBUQUOIS et le Docteur B. GRENIER qui nous ont confié ce malade, le Dr F. THERVET et Mme M. J. LEDRU qui nous ont apporté leur collaboration, le Dr P. MEYER qui a eu l'obligeance de déterminer l'activité rénine plasmatique.
26. La nomenclature des stéroïdes cités est la suivante:
  - Aldostérone: = 11 $\beta$ , 21-dihydroxy-4-pregnène-3, 20-dione-18-al
  - Tetrahydroaldostérone, THAldo = 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnane-18-al-20-one
  - 18 hydroxycorticostérone, 18 OH B = 11 $\beta$ , 18, 21-trihydroxy-4-pregnène 3-20 dione
  - 18 hydroxytetrahydro A, 18 OH THA = 3 $\alpha$ , 18, 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnane 11-20 dione
  - Corticostérone, B = 11 $\beta$ , 21-dihydroxy-4-pregnène-3, 20-dione
  - Cortisol, F = 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-4-pregnène-3, 20-dione
  - Cortisone, E = 17 $\alpha$ , 21-dihydroxy-4-pregnène-3, 11, 20-trione
  - Tetrahydro A, THA = 3 $\alpha$ , 21-dihydroxy-5 $\beta$ -pregnane-11, 20-dione
  - Allotetrahydro B, ATHB = 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-trihydroxy-5 $\alpha$ -pregnane-20-one
  - Tetrahydro B, THB = 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnane-20-one
  - 11-déhydrocorticostérone, A = 21-hydroxy-4-pregnène-3, 11, 20-trione
  - Desoxycorticostérone, DOC = 21-hydroxy-4-pregnène-3, 20-dione
  - Tetrahydro DOC, THDOC = 3 $\alpha$ , 21-dihydroxy-5 $\beta$ -pregnane-20-one
  - Tetrahydro E, THE = 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnane-11, 20-dione
  - Tetrahydro F, THF = 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahydroxy-5 $\beta$ -pregnane-20-one
  - Allotetrahydro F, ATHF = 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-tetrahydroxy-5 $\alpha$ -pregnane-20-one
  - Tetrahydro S, THS = 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-5 $\beta$ -pregnane-20-one
  - Progestérone = 4-pregnène-3, 20-dione.
27. Requests for reprints should be addressed to: R. RAPPAPORT, M.D., Hôpital des Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, Paris 15<sup>e</sup> (France).