



# **Syndrome de Cushing révélant un carcinoïde pulmonaire atypique :à propos d'un cas .**

M. MEZOUED, N. MADANI, N. AKROUR, D. MESKINE  
*service d'endocrinologie de l'EPH Bologhine , Alger, Algérie*

# Introduction :

- la sécrétion ectopique d'ACTH (SE ACTH) représente, 8 à 18% des étiologies de syndrome de cushing .
- SE ACTH correspondent à des tumeurs extra-hypophysaires synthétisant et sécrétant de façon autonome de l'ACTH .
- Etiologies multiples, la tumeur carcinoïde bronchique étant la plus fréquente .

# Cas clinique :

- Patiente âgée de 28 ans .
- AEG + amaigrissement +Aménorrhée .
- Psychose aiguë évoluant depuis 3 mois
- Mélanodermie ,amyotrophie musculaire .
- Pas de vergeture .

- HTA sous trithérapie non contrôlée .
- Diabète insulino-traité évoluant depuis 5 mois, très déséquilibré .
- Hypokaliémie =1.8meq/l

# Sur le plan hormonal :

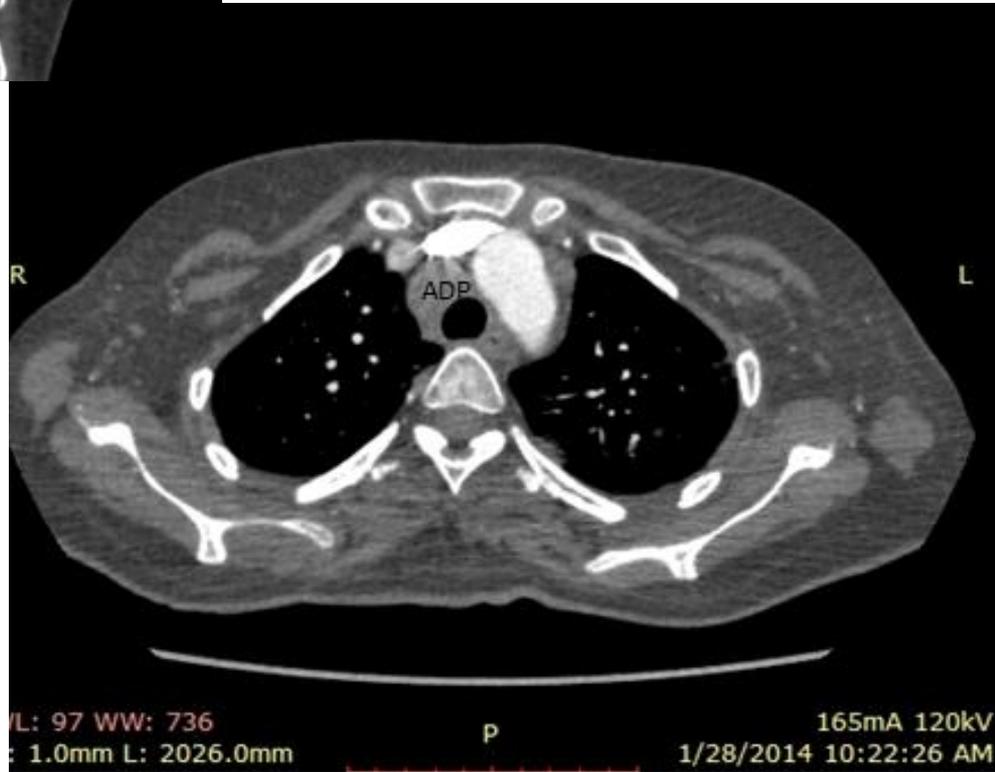
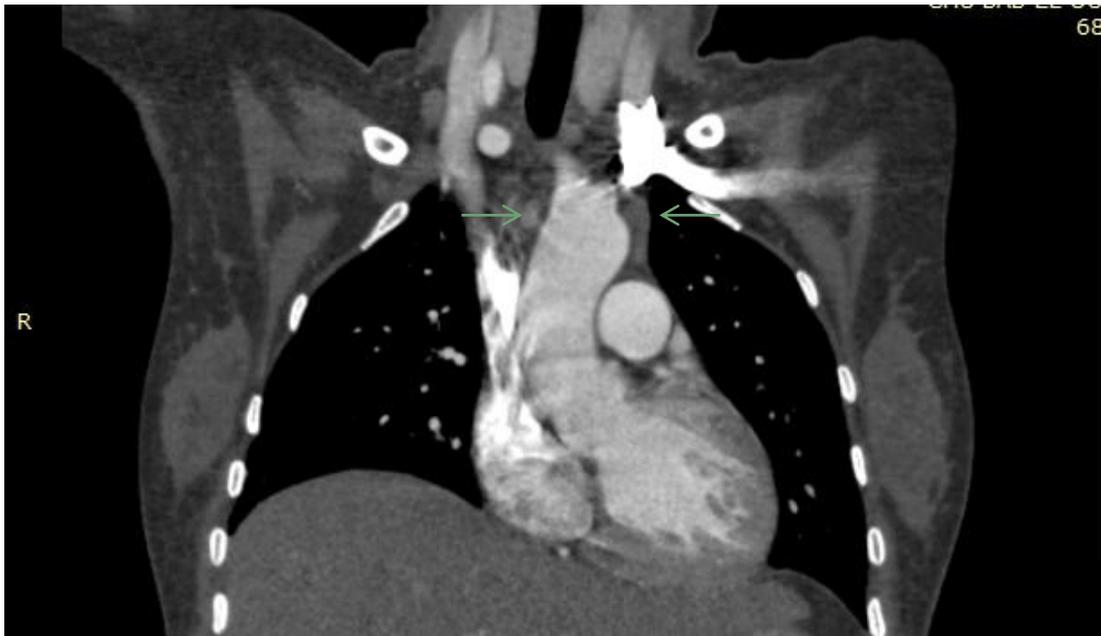
- Cortisol plasmatique = 2800 nmol/l.
- CLU : non dosé (incontinence urinaire )
- ACTH : 906 pg/ml.
- Freinage faible négatif( 2000nmol/l ) .

# Sur le plan morphologique

- IRM hypothalamo-hypophysaire :  
Pas d'adénome hypophysaire visualisé .

Scanner thoracique : une lésion pulmonaire hilare droite avec de nombreuses adénopathies hilaires et médiastinales



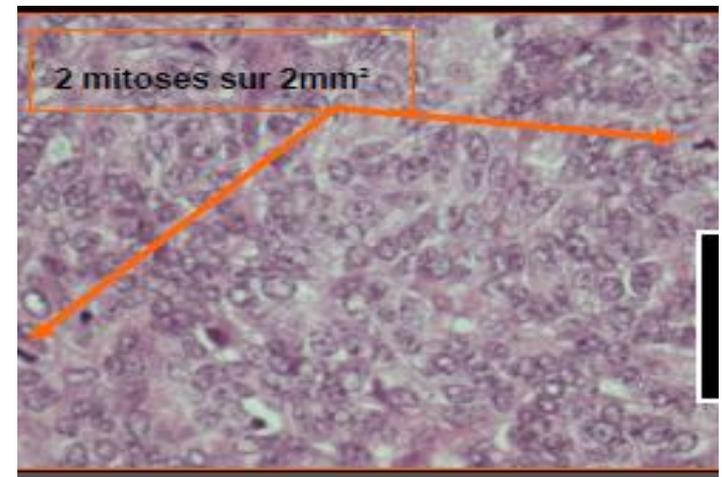


# Scintigraphie à l'Octréotide :

Hyperfixation modérée au niveau hilair droit .



- Bronchoscopie : réduction de la lumière de la lobaire moyenne droite .
  - Biopsie de la bronche LM : tumeur carcinoïde atypique (nombre mitoses 2-3 /10 champs ) , foyers de nécrose
- (immuno-histochimie : marquage fortement positif chromogranine A).



# Bilan extension

- Métastases costales et rachidiennes à la scintigraphie osseuses ,sans signes d'extensions endo-canalaire à l'IRM médullaires .
- Sans autres localisations secondaires .



Diagnostic retenu carcinoïde pulmonaire  
atypique au stade de métastases osseuses .

# Prise en charge thérapeutique :

- Le contrôle de l'hyper-corticisme → URGENCE : devant des hypok sévères non contrôlés par Aldactone .
- Nous avons associé : Lysodren + Fluconazole (perfusion 400mg /j )+ Sandostatine (600 mg /j).
- À noter que Fluconazole a été utilisé ,devant la non disponibilité du Ketoconazole .

## CASE REPORT

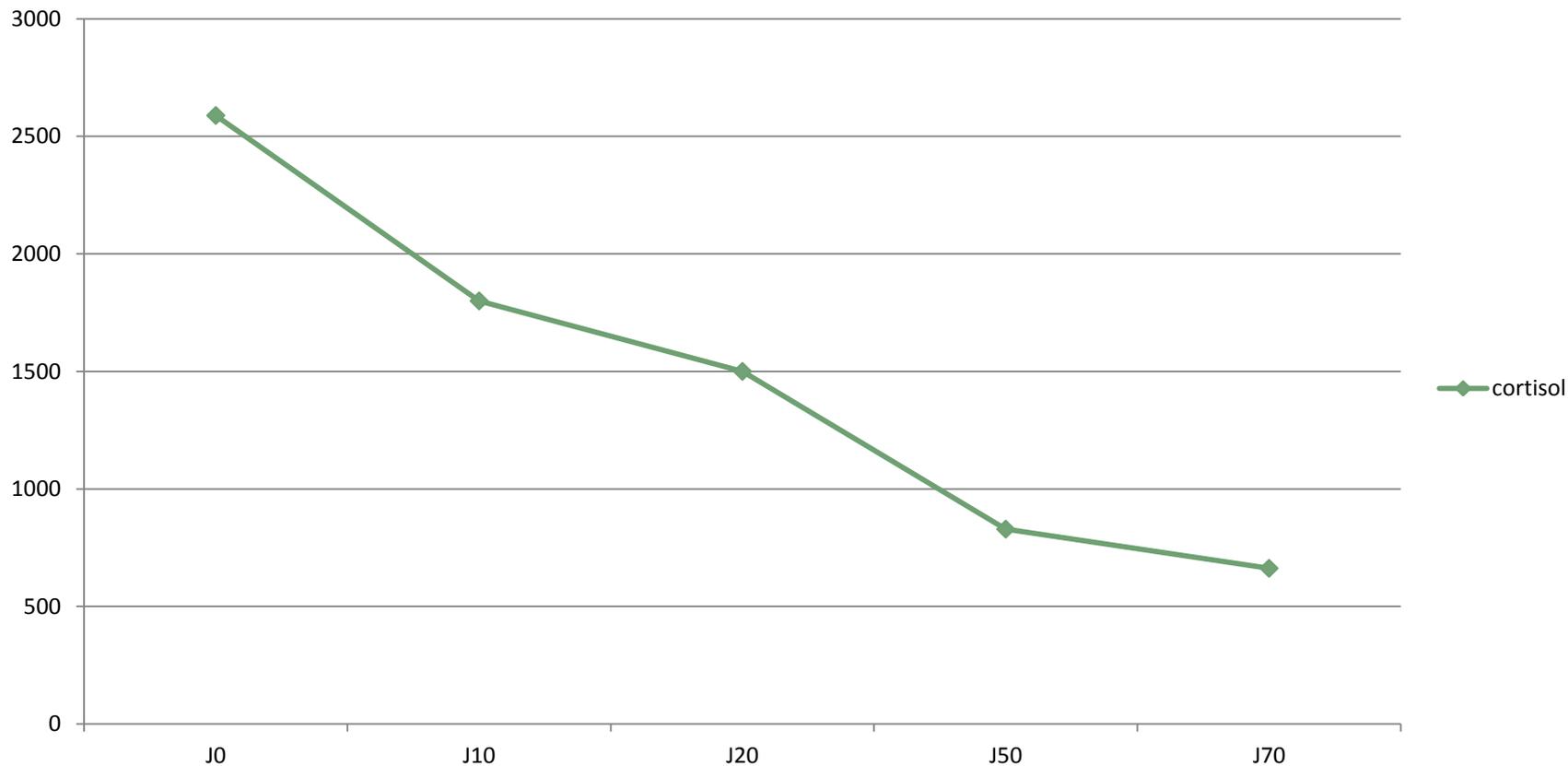
### **Long term control of hypercortisolism with fluconazole: case report and *in vitro* studies**

Michaela Riedl<sup>1</sup>, Christina Maier<sup>1</sup>, Georg Zetting<sup>2</sup>, Peter Nowotny<sup>1</sup>, Wolfgang Schima<sup>3</sup> and Anton Luger<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Medicine III, Clinical Division of Endocrinology and Metabolism, <sup>2</sup>Nuclear Medicine and <sup>3</sup>Radiology, Medical University and General Hospital of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria

# Cinétique du contrôle cortisolique sous trithérapie :

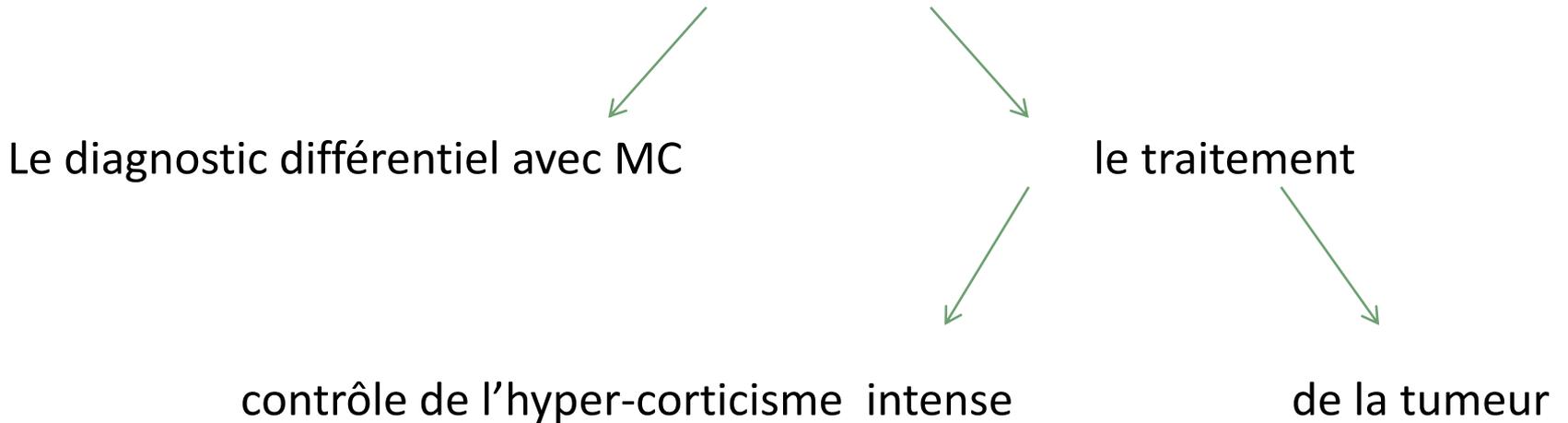
**Cortisol**



- Pour la prise en charge tumorale ,une lobectomie a été indiquée ,mais au cours de l'intervention l'opérateur a retrouvé une tumeur infiltrante, inextirpable .
- La patiente est maintenue sous Lysodren et Somatuline LP 120 mg /J ,avec un contrôle de l'hyper-corticisme.
- Un protocole de chimiothérapie est programmé .

# DISCUSSION :

- La SE ACTH → tumeurs extra-hypophysaires synthétisant ACTH .
- SE ACTH posent 2 problèmes



# Etiologies des sécrétions ectopiques d'ACTH :

Auteurs	aniszewski	isiori	ilias	tabarin
Nbres de cas	106	44	90	22
Formes occultes lors Du diagnostic (%)	22%	32 %	44 %	41%
Etiologies (%)				
carcinome bronchique à petites cellules	13%	18 %	4%	15 %
<b>TNE bronchique Différencie( carcinoïde )</b>	<b>29 %</b>	<b>36 %</b>	<b>48 %</b>	<b>40 %</b>
TNE thymique	6 %	5 %	7%	15%
TNE pancréatique	19 %	8 %	10 %	10%
Cancer Med thy	10 %	8%	3%	5 %
Phéochrom .	3%	3 %	7 %	0%
Autres	20 %	22 %	21 %	15 %

# Tumeurs neuroendocrine du poumon

## critères diagnostiques et grade selon classification OMS 2004:

	<b>Carcinoïde Typique</b>	Carcinoïde Atypique	Carcinome NE Grandes Cellules	Carcinome Petites Cellules
<b>Grade</b>	<b>Faible</b>	Intermédiaire	Haut	Haut
<b>Morphologie</b>	<b>Tumeur NE bien différenciée</b>	Tumeur NE bien différenciée	Tumeur NE peu différenciée	Tumeur NE peu différenciée
<b>Mitoses</b> 10 champs x 40 2mm <sup>2</sup>	<b>&lt;2</b>	2 - 10	>10 médiane 70	> 10 médiane 70
<b>Nécrose</b>	<b>Absente</b>	Focale punctiforme	Extensive	Extensive

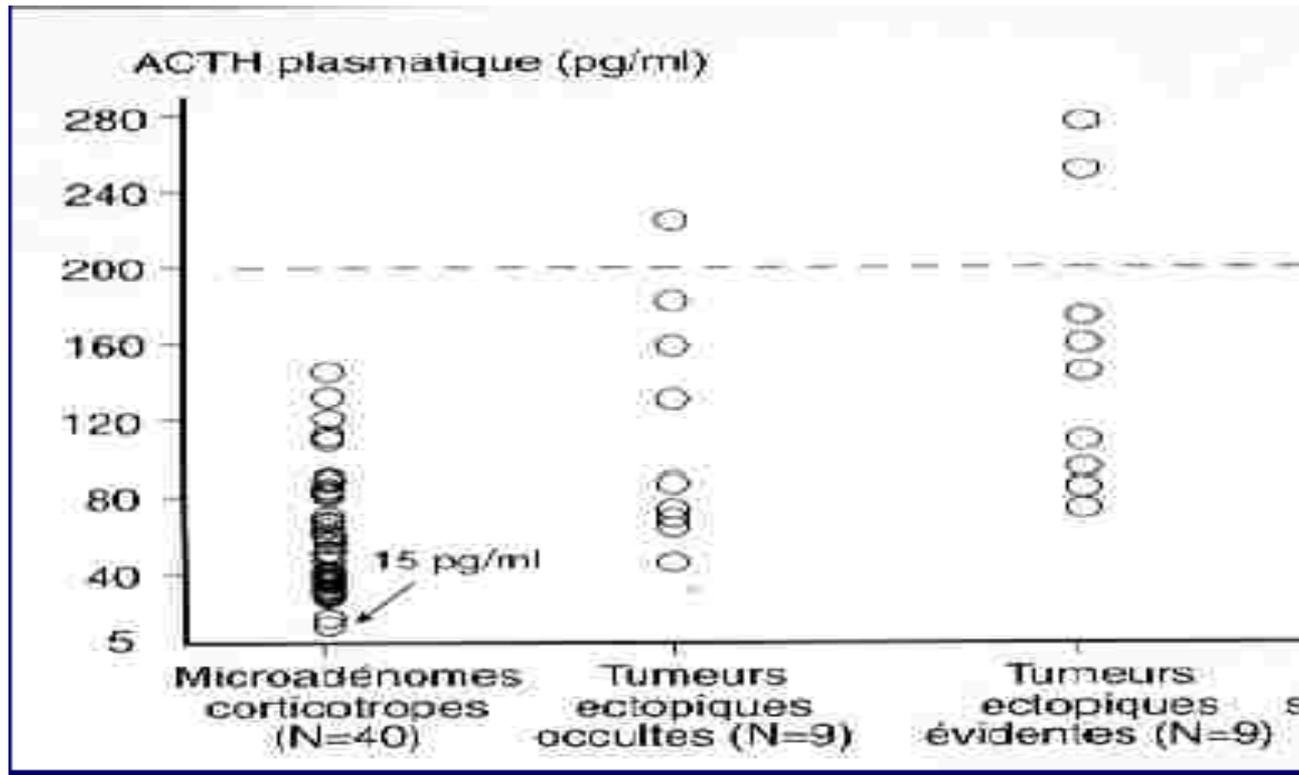
# Caractéristique du SE ACTH :

- Sexe ratio 1
- Age plus avancé
- Syndrome de Cushing plus intense:
  - Manifestation catabolique +++
  - Manifestation psychiatrique .
  - Absence de prise pondérale (voire Amaigrissement ) .
  - Mélanodermie intense
  - Hypokaliémie avec alcalose métabolique .

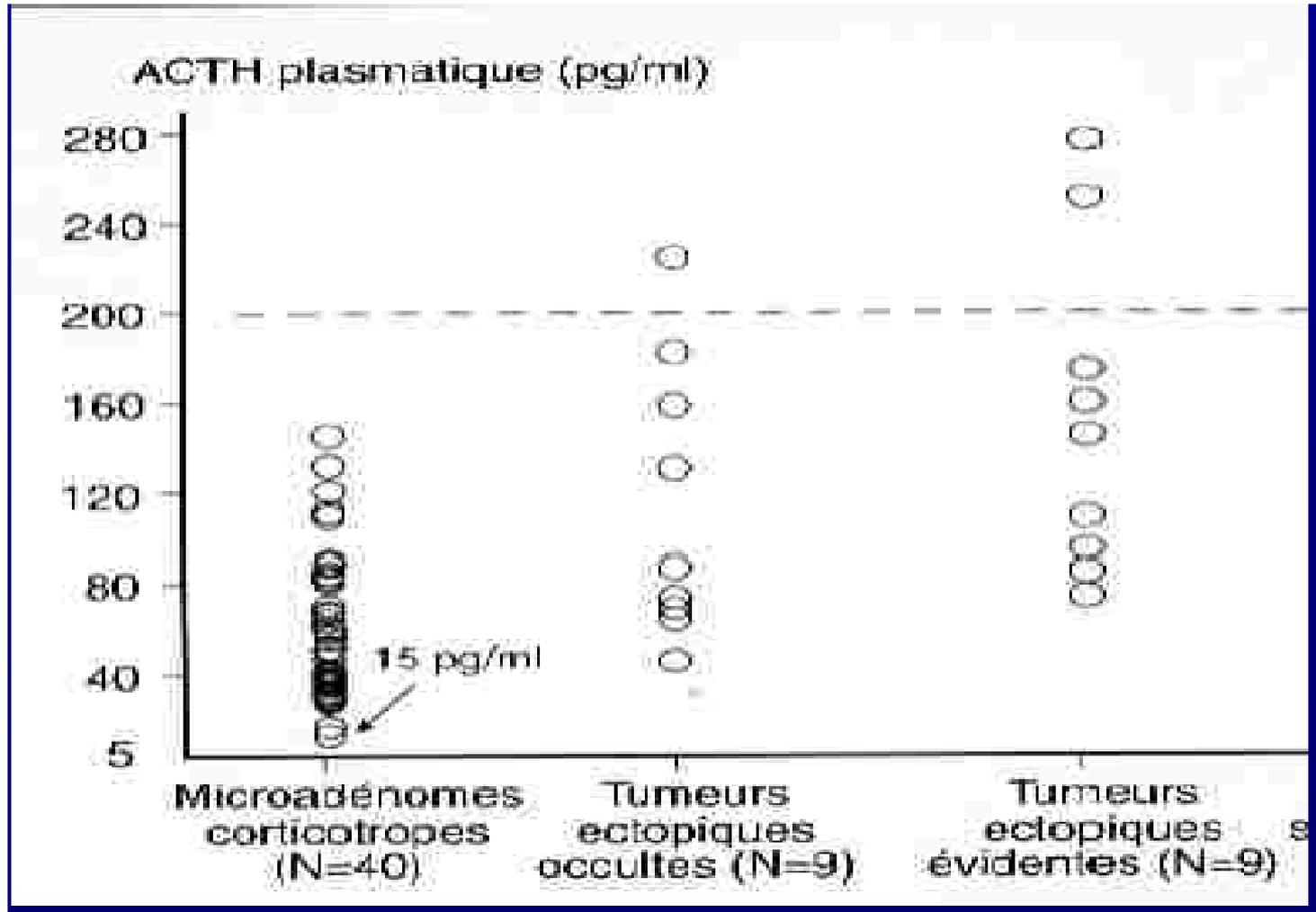
# Caractéristique clinique SE ACTH:

	MC	SE ACTH
Evolution	Lente	Rapide
Sexe ratio	F > H	F = H
Age	Jeune	Plus âgé
Signes d'hyper-catabolisme	+	++
Hypokaliémie	10%	70 -100%

# Caractéristique hormonal :



# Taux ACTH :

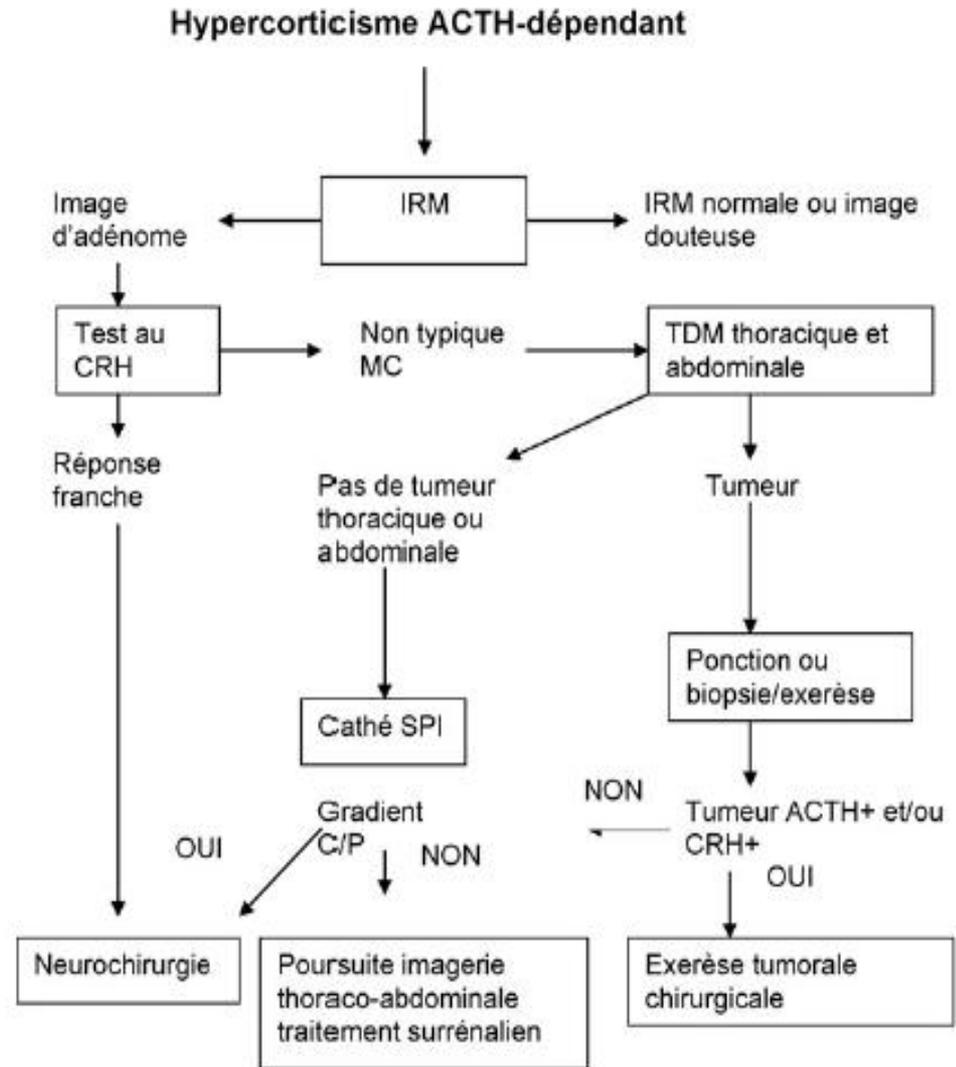


# Test dynamique

	SE ACTH	MC	Sensibilité	Spécificité
Freinage –fort	-	+	60 – 70 %	60 – 80 %
Métopirone	-	+	80 – 90 %	60 %
Test CRH	-	+	80 - 90%	> 90 %
Cathétérisme Sinus pétreux	Gradient centro – périphérique < 1.4 (CRH < 2)	Gradient centro périphérique > 2 ( CRH >3 )	95 %	95 %

# Au final

- Diagnostic parfois difficile.
- Pas d'algorithme faisant l'unanimité.



# Traitement :

- Traitement de l' hypercorticisme !!! souvent intense → urgence .
- Traitement de la tumeur .

# Traitement de l'hyper-corticisme :

- 1/drogues à action surrénalienne :
  - Métopyrone
  - Kétoconazole
  - Op'DDD .
  - Etomidate

2/drogues à actions périphérique : Mifépristone  
RU486

.

3/Drogues agissant sur la sécrétion d'ACTH :

Somatostatine (Octréotide ,Lanréotide )

- Risque échappement thérapeutique.

4/ Surrénalectomie bilatérale en urgence .

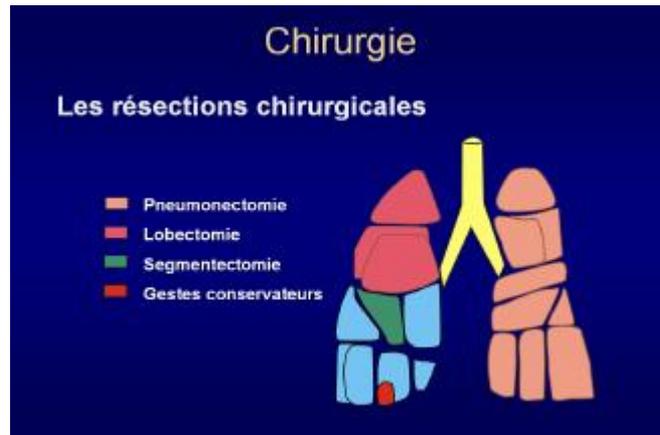
# Prise en charge tumoral des carcinoïdes bronchiques :

- Peu d'essai clinique dédiés.
- La chirurgie est la pierre angulaire .

	carcinoïdes typiques	carcinoïde atypique
ggl hilaires	6-10%	30%
métastases viscérales foie poumon os surrénales encephale	< 5%	70%
pronostic	95% survie à 5 ans	56% ) 5 ans 35% à 10 ans

# Chirurgie :

- Chirurgie conservatrice dans les carcinoïdes typique avec segmentectomie et curage pédiculaire .
- Une lobectomie + curage → dans forme atypique .



# Traitement de la maladie métastatique:

- Chimiothérapie : faible durée de réponse de 4-5 mois quelque soit le protocole utilisé .

- Immunothérapie : interferon  $\alpha$ :

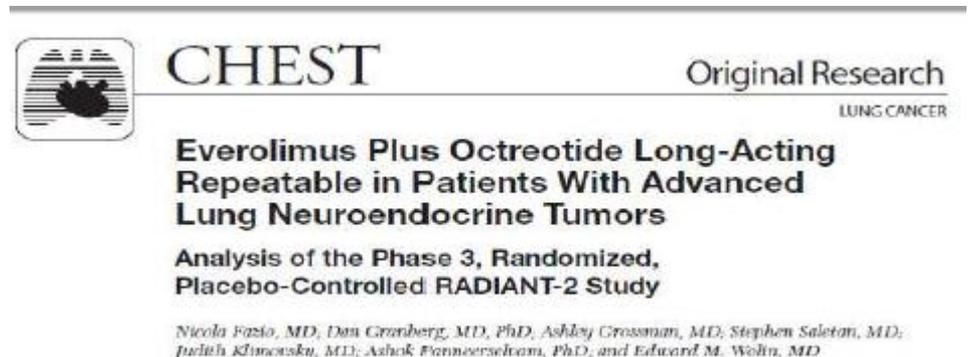
impact significatif en terme de contrôle biologique ,mais plus marginal en réponse tumorale .

## Thérapie ciblée :

- anti-angiogénique : sunitinib

- inhibiteur Mtor : everolimus

Elles semblent modifier complètement la prise en charge de ces tumeurs peu chimio-sensibles



# Décisions thérapeutiques

- Pluri- disciplinaire .
- Le traitement anti-tumoral ne se discutera que sur une maladie clairement progressive ou symptomatique .

## Objectifs :

- contrôler le syndrome sécrétoire
- En cas maladie disséminée et lentement progressive : analogues de la somatostatine en 1 ère lignée ,si maladie sécrétoire ou positivité de l'Octréoscan .
- En cas de maladie évolutive : Chimiothérapie ? Interferon ? thérapie ciblée?

# Bibliographie :

- S. Ejaz and al .Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion: The University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience.Cancer. 2011 October 1; 117(19): 4381–4389.
- P.Fauré et al .Défi diagnostic du syndrome de cushing . IBS (2008) 23 , 63- 70 .
- A; M. Isidori and al .The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-UpThe Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(2):371–377.
- Maria Fleseriu and al .Medical management of Cushing’s disease: what is the future? Pituitary (2012) 15:330–341.
- A. Tabarin .Secretion ectopique d’ACTH .diagnostic et thérapeutique .traité d’endocrinologie .
- N.Bouvier .carcinoïde bronchique d’emblée multimétastatique et survie prolongée .Revu Mal Resp 2007;24 :63-8.
- E .Pichon .Prise en charge des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires .RENATEM .