

Syndrome de Cushing ACTH Indépendant avec une imagerie surrénalienne normale

Kyrilli A.¹, Lytrivi M.¹, Bouquegneau MS², Hastir D.³, Lucidi V.⁴, Garcia C.⁶, Moreno-Reyes R.⁵, Corvillain B.¹

¹ Département d'Endocrinologie, ³ Anatomopathologie, ⁴ Chirurgie digestive, ⁵ Médecine Nucléaire, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

² Département d'Endocrinologie, CHU Ambroise Paré, Mons, Belgique

⁶ Département de Médecine Nucléaire, Institut Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

INTRODUCTION

La dysplasie micronodulaire des surrénales (PPNAD) est une cause rare de syndrome de Cushing ACTH indépendant. La PPNAD est la manifestation endocrinienne la plus fréquente dans le Complexe de Carney (CNC) et touche 60% des patients affectés (1).

L'imagerie de la PPNAD reste un défi diagnostique en raison de l'atrophie des surrénales affectées et de la petite taille des nodules pigmentés.

OBJECTIF

Nous décrivons le cas clinique d'une jeune femme de 24 ans présentant un syndrome de Cushing ACTH indépendant dans le cadre d'une dysplasie micronodulaire des surrénales avec une imagerie surrénalienne normale.

CAS CLINIQUE

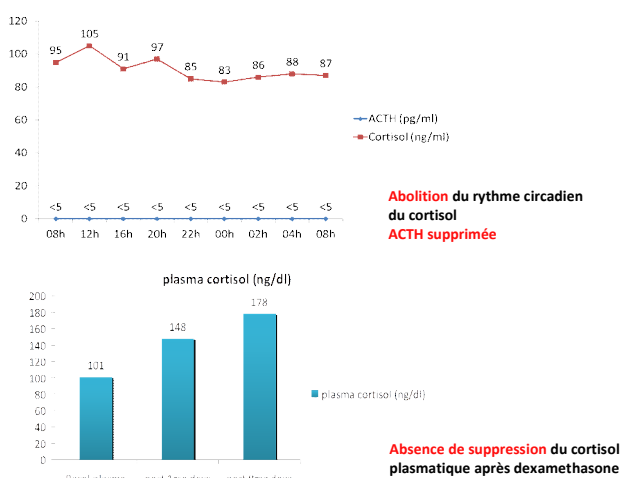
Notre patiente consulte pour prise de poids depuis un an, un visage plus pléthorique et des irrégularités menstruelles. Elle n'avait pas d'antécédents personnels ou familiaux notables, pas de consommation d'alcool ou de tabac et ne prenait aucune médication ou contraception. Elle a une sœur monozygote.

L'examen physique a révélé un BMI de 23.7 kg/m², une pression artérielle normale, un visage légèrement érythémateux et pléthorique et une absence de vergetures abdominales.

EVALUATION BIOLOGIQUE ET IMAGERIE

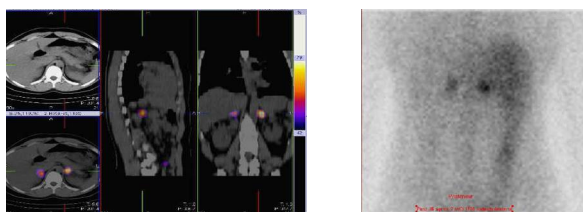
Le diagnostic de syndrome de Cushing a été établi sur base de cortisoluries de 24h élevées à plusieurs reprises (entre 134 et 203 µg/24h, N: 10-110), d'une abolition du rythme circadien du cortisol, d'une absence de freination du cortisol plasmatique après dexaméthasone et d'un taux d'ACTH sérique constamment supprimé (fig.1).

Figure 1 : Etablir le diagnostic du syndrome de Cushing



Les scanner et IRM ont montré des glandes surrénales strictement normales. La scintigraphie à l'¹³¹I iodométhyl-norcholestérol couplée au SPECT-CT a montré une fixation surrénalienne bilatérale du traceur avec une légère prédominance à gauche (fig.2). L'origine surrénalienne du syndrome de Cushing a été confirmée.

Figure 2 : Scintigraphie à l'¹³¹I iodométhyl norcholestérol couplée au SPECT-CT



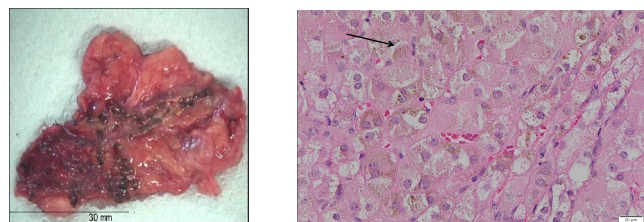
Les images réalisées 6 jours après l'injection du traceur montrent une fixation bilatérale mais plus importante à du côté gauche que droit

BILAN EXTENSIF ET TRAITEMENT

Le diagnostic de PPNAD étant hautement suspect pour notre patiente, nous avons procédé à un bilan extensif afin d'évaluer la présence d'autres manifestations du complexe de Carney. Le bilan a révélé des lentignes mais pas de myxome cardiaque.

En attendant les résultats de l'analyse génétique et après discussion avec la patiente, une surrénalectomie gauche a été réalisée. L'histologie a montré de multiples micronodules pigmentés dans le cortex surrénalien (fig 3).

Figure 3 : Confirmation histologique



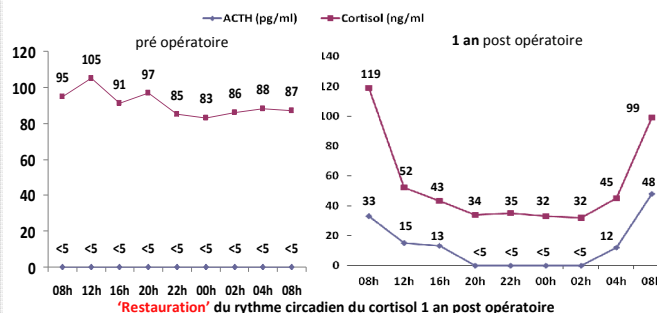
10gr - 5 x2.2 x0.6 cm surrénale gauche contenant de multiples nodules pigmentés de 1 à 4mm

cytoplasme éosinophile granulé pigmenté (Lipofuscin)

Le séquençage génétique a par la suite révélé une mutation connue du gène PRKAR1A (c. 709(-7-2) del TTTT), confirmant le diagnostic de PPNAD associée au CNC.

Un an après l'intervention chirurgicale, la patiente a perdu 19 kg, la cortisolurie s'est normalisée (CLU: 41 µg/24h) et le rythme circadien du cortisol s'est restauré (fig 4).

Figure 4 : Rythme circadien du cortisol 1 an post traitement



Elle a récemment consulté le service de génétique avec sa sœur jumelle monozygote qui est pour l'instant asymptomatique afin de réaliser un dépistage.

DISCUSSION

Le complexe de Carney, décrit pour la première fois en 1986, est un syndrome de néoplasies multiples associant des tumeurs de la peau, des lésions cutanées pigmentées, des schwannomes, des myxomes et des tumeurs endocrines variées comme la PPNAD. C'est un syndrome héréditaire autosomique dominant. Des mutations inactivatrices de la sous-unité régulatrice type 1A de la protéine kinase A ou de la protéine kinase AMP_c-dépendante (PRKAR1A), sont responsables de la maladie dans 70% des cas.

Il est intéressant de noter que la mutation mise en évidence chez notre patiente est associée à une pénétrance plus faible de la maladie ainsi qu'à un phénotype plus léger associant essentiellement PPNAD et lentignes. La diversité des phénotypes rencontrés dans le CNC est bien illustré dans notre cas où la sœur monozygote de la patiente est jusqu'à présent asymptomatique (3). Nonobstant l'indication de surrénalectomie bilatérale pour la plupart des patients présentant une PPNAD, la littérature rapporte des cas de rémission prolongée de l'hypercortisolisme après surrénalectomie unilatérale comme observé chez notre patiente (4).

CONCLUSIONS

La dysplasie micronodulaire des surrénales (PPNAD) doit être suspectée devant un syndrome de Cushing ACTH indépendant avec une imagerie surrénalienne normale. La majorité des cas de PPNAD sont associés au Complexe de Carney et sont dus à des mutations du gène PRKAR1A. Le dépistage génétique des apparentés du premier degré est recommandé. Les mutations du gène PRKAR1A offrent un modèle unique pour la compréhension des interactions complexes de la cascade de signalisation de l'AMP_c dans la pathologie surrénalienne (3).

REFERENCES

- Almeida MQ, Stratakis CA. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec; 24 (6): 907-14.
- Kirschner LS, Carney JA, Paki S, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet. 2000 Sep; 25 (1): 89-92.
- Bertherat J, Horvath A, Groussin L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun; 94 (6): 2085-91.
- Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. World J Surg. 2013 37: 1626-32.

CONTACT

Dr. Aglaia KYRILLI
Département d'Endocrinologie
ULB-Hôpital ERASME
808, route de LEUVEN
1070 Bruxelles (Belgium)
Email: akyrilli@ulb.ac.be

REMERCIEMENTS

Nous remercions la patiente et sa famille pour leur excellente collaboration ainsi que tout le personnel infirmier et médical qui a été impliqué dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique.