



Journal Homepage: -www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/14126
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/14126>



RESEARCH ARTICLE

LE PHEOCHROMOCYTOME-GANGLIONEUROME COMPOSITE AVEC SECRETION ECTOPIQUE D'ACTH : UNE TUMEUR EXCEPTIONNELLE DE LA SURRENALE

Cornelly Ahouissoussi, Charlene-Ludwine Bifoume Ndong, Sana Rafi, Ghizlane El Mghari Tabib, Nawal El Ansari and Hanane Rais

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 25 November 2021

Final Accepted: 28 December 2021

Published: January 2022

Key words:-

Composite Pheochromocytoma,
Ganglioneuroma, Cushing's Syndrome,
ACTH, Adrenal Gland, Bilateral

Abstract

Introduction: Pheochromocytoma is an exceptional cause of Cushing's syndrome. We report the very exceptional case of a composite pheochromocytoma-ganglioneuroma with ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone, two rare histological entities grouped into one, in a patient with a complex clinical feature.

Case Report: This is a 62-year-old patient consulting for polyarthralgia and low back pain in whom the physical examination found Cushing's syndrome. The thoraco-abdomino-pelvic computed tomography showed bilateral adrenal masses. A left adrenalectomy was performed first. Histological examination shows a double contingent tumor proliferation. The diagnosis of composite pheochromocytoma-ganglioneuroma with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion was retained.

Discussion and Conclusion: We have not found any reported case of ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone linked to a composite pheochromocytoma-ganglioneuroma in the French and English literature during the last 10 years. The diagnosis is essentially histological because clinical and radiological data do not allow it to be differentiated from a classic pheochromocytoma. This entity highlights diagnostic and therapeutic difficulties.

Copy Right, IJAR, 2022., All rights reserved.

Introduction:-

Le phéochromocytome composite (PC) est une tumeur constituée d'un phéochromocytome combiné à une tumeur neurogène telle qu'un ganglioneurome, un ganglioneuroblastome, un neuroblastome ou une tumeur de la gaine nerveuse périphérique (oms,13104,1192). Il représente 3% de tous les phéochromocytomes (afip,13104,1192,c1). Le phéochromocytome-ganglioneurome composite (PGC) est une tumeur rare (afip,13104). Seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature (c2). Le phéochromocytome est une cause exceptionnelle de syndrome de Cushing (< 0,5% des cas) par sécrétion ectopique d'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) (im01). Cette entité pose de réelles difficultés diagnostique et thérapeutique (im01). Nous rapportons le cas très exceptionnel d'un phéochromocytome-ganglioneurome composite avec sécrétion ectopique d'ACTH, deux entités histologiques rares regroupées en une seule, chez une patiente présentant un tableau clinique complexe.

Corresponding Author:- Charlene-Ludwine Bifoume Ndong

Observation:-

Il s'agit d'une patiente de 62 ans ayant comme antécédent un diabète de type 2 depuis 8 ans sous insuline et une hypertension artérielle (HTA) depuis 06 ans associés à une cardiopathie ischémique, une insuffisance rénale chronique au stade 3B et une maladie de Parkinson. Elle a consulté pour une polyarthralgie et une lombalgie d'allure inflammatoire depuis 02 ans associées à une altération de l'état général depuis 06 mois. L'examen physique retrouve un syndrome de Cushing. L'échographie abdomino-pelvienne montre un processus lésionnel inter hépato rénal siège de zones kystiques et de calcifications d'origine surrénalienne probable. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien complémentaire objective des masses surrénaliennes bilatérales bien limitées aux contours réguliers, hypodenses, rehaussées après injection de produit de contraste mesurant 42x36x33mm à droite et 17x38x36mm à gauche (Figure 1A). Elle montre également un rachis dorso-lombaire dégénératif avec spondylolythésis. Sur le plan biologique, le freinage minute réalisé est revenu négatif avec un taux de cortisol à 15ug/dL et un taux d'ACTH à 19 pg/mL. Par ailleurs, on notait une baisse des chiffres tensionnels à la mise sous alpha bloquant. Une surrénalectomie gauche a été réalisée dans un premier temps.

A l'examen macroscopique, elle pesait 40g, siège d'un néoplasme médullaire bien limité, non encapsulé, mesurant 4x2x1.5cm, d'aspect nodulaire, de couleur jaune brunâtre siège de remaniements hémorragiques (Figure 1B). L'examen histologique montre une prolifération tumorale à double contingent (Figure 2A). Le premier contingent représente 80% de la surface tumorale. Il est agencé en nids, en alvéoles, en îlots endocrinoides donnant un aspect en zellballen. Les cellules tumorales sont chromaffines, de grande taille, modérément pléomorphes focalement sans figure mitotique, avec un cytoplasme abondant éosinophile finement granuleux (Figure 2B). Le deuxième contingent représentant 20% de la surface tumorale est fait de cellules de schwann organisées en faisceaux longs entrecroisés associés à de nombreuses cellules ganglionnaires matures (Figure 2C). Absence de foyer de nécrose, d'invasion capsulaire ou vasculaire. Le parenchyme surrénalien résiduel montre une hyperplasie corticosurrénalienne (Figure 2D).

L'étude immunohistochimique montre une positivité des cellules chromaffines du premier contingent à l'anticorps anti Chromogranine (Clone LK2H10, Dako) (Figure 3A) et Synaptophysine (Clone SY38, Dako) avec une expression cytoplasmique intense des cellules sustentaculaires de l'anticorps anti PS100 (Polyclonal Rabbit, Dako) (Figure 3B). Par ailleurs on retrouvait une expression focale intense de l'anticorps anti-ACTH (O2A3-Dako) (Figure 3C). Les anticorps anti Melan A (Clone A103IgG1, Kappa), Inhibine alpha (Clone R1, Dako) étaient négatifs. Le second contingent était positif pour les anticorps anti PS100 (Figure 3D), NF et synaptophysine. Le taux de Ki67 (Clone MIB-1) était à moins de 2% pour les deux contingents. Le diagnostic de phéochromocytome - ganglioneurome composite avec sécrétion ectopique d'ACTH a été retenu.

Les suites opératoires ont été marquées par une pneumopathie hypoxémiant avec CRP élevée compliquée d'une dyspnée d'installation brutale avec D-Dimères à 1,15ug/mL et à l'angiocscanner une absence de signe direct d'embolie pulmonaire. Une baisse des chiffres glycémiques était par ailleurs observée. La patiente a refusé de subir la surrénalectomie droite programmée.

Discussion:-

Les PC surviennent généralement chez l'adulte, avec une médiane d'âge de 40 à 50 ans et des extrêmes allant de 5 à 82 ans (1) sans prédominance de sexe (1-4). Notre patiente était âgée de 62 ans. Ils peuvent rarement être extra-surrénalienne (3). Le ganglioneurome est retrouvé dans 70 à 80% des PC (1). Le PGC bilatéral a été rapporté chez des patients atteints de neurofibromatose de type 1 et la forme unilatéral a été décrite en association avec la néoplasie endocrinienne multiple (NEM) type 2A (5). Notre patiente n'a été diagnostiquée pour aucune des deux affections. La bilatéralité est suspectée mais nous ne pouvions le confirmer sans preuve histologique vu le refus de la patiente de réaliser la surrénalectomie droite. Le phéochromocytome provient des cellules chromaffines de la médullosurrénale et le ganglioneurome se développe à partir des cellules ganglionnaires autonomes (4,6). Tous les deux dérivent d'une même cellule progénitrice de la crête neurale (3). Toute perturbation de la migration ou un mauvais développement de la crête neurale pourrait entraîner le développement de tumeurs composites (7). La transformation histologique du phéochromocytome en une tumeur composite se produirait sur une longue période clinique. Il a été suggéré que les modifications du microenvironnement liées à l'âge pourraient influencer la différenciation des cellules du phéochromocytome en cellules neuronales. Ainsi donc, les modifications du microenvironnement causées par l'insuffisance rénale chronique pourraient être impliquées dans la pathogenèse chez

notre patiente comme également rapporté dans un autre cas par Shida et al. Néanmoins, le mécanisme précis de la transformation histopathologique n'est pas clairement élucidé (2).

Les symptômes et l'imagerie sont généralement identiques que pour les phéochromocytomes ordinaires (1,2). Notre patiente présentait un tableau clinique assez complexe lié d'une part à ses multiples antécédents et pathologies associées mais aussi d'autre part au syndrome de Cushing surajouté qui soulevait beaucoup d'interrogations.

Le diagnostic des tumeurs composites nécessite un échantillonnage complet de la pièce opératoire car un contingent peut être très faiblement représenté (1). Les caractéristiques histologiques des deux tumeurs sont intriquées, souvent avec une transition brusque. Le phéochromocytome est habituellement le principal constituant de la tumeur et est facile à distinguer de la composante ganglioneurome (6) comme dans notre cas. Les cellules ganglionnaires peuvent être peu nombreuses et largement dispersées, mais c'est leur association aux cellules de Schwann qui permet de poser le diagnostic (5,6). Le phéochromocytome peut se présenter sous forme de petits amas de cellules chromaffines au sein de la composante neuronale nécessitant une mise en évidence par étude immunohistochimique (5).

Sur le plan immunohistochimique, chaque composant du PC ressemble à son homologue du tissu normal ou tumoral pur (1,6,7). Les cellules de Schwann et les cellules sustentaculaires expriment la PS100. Les cellules du phéochromocytome contiennent de nombreux granules sécrétoires exprimant fortement la Chromogranine A et la Synaptophysine (1).

L'ACTH est un 39-amino hormone hypophysaire acide qui favorise l'hyperplasie surrénale et la synthèse des glucocorticoïdes en réponse à des stress (8). Parmi les syndromes de Cushing ACTH-dépendant, 80% à 90% sont dus à une maladie de Cushing liée à un adénome cortico-hypophysaire (8,9). Environ 10 à 12% sont dus à la production ectopique d'ACTH (5, 8,10). L'étiologie est généralement néoplasique (5). Les tumeurs responsables d'une production ectopique d'ACTH sont souvent la tumeur carcinoïde bronchique, le carcinome pulmonaire et extra pulmonaire à petites cellules, la tumeur carcinoïde thymique (5,8,10), le carcinome des îlots pancréatiques (5,10). Très exceptionnellement, cette tumeur peut être un phéochromocytome et seulement une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature (10). Selon une analyse menée par Ballav et al sur 25 cas de phéochromocytome avec sécrétion d'ACTH, ces derniers forment un sous-ensemble distinct de la maladie de Cushing hypophysaire (9,10): 88% des malades étaient de sexe féminin, l'hypertension artérielle était présente dans 76% des cas et 84% avaient un diabète (9). Ceci pourrait expliquer la prévalence plus élevée d'hypertension artérielle et de diabète dans cette pathologie par rapport au syndrome de Cushing toute cause confondue où l'on ne retrouve que 30 à 40% de diabète et 50 à 60% d'HTA (10). Notre patiente avait à l'admission un antécédent d'HTA marquée par une bonne réponse à la mise sous alpha bloquant et un diabète antérieurement sous insuline marqué en post opératoire par une baisse des chiffres glycémiques. La plupart des cas de l'étude de Ballav et al étaient unilatéraux (18 dans la surrénale gauche) avec un seul cas de bilatéralité chez un patient atteint de NEM 2A. Aussi, une patiente avait présenté un épisode aigu d'embolie pulmonaire en pré opératoire (9). Notre patiente présente une masse surrénalienne bilatérale avec confirmation diagnostique à gauche. Elle a présenté une pneumopathie hypoxémiante avec D-Dimères élevés sans signe direct d'embolie pulmonaire à l'angiscanner en post opératoire. En 1979, Forman et al. ont proposé 5 critères pour diagnostiquer le syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome. Ces critères ont été affinés par Chen et al en 1995 (10). Il s'agit d'un hypercorticisme biologique et clinique bien démontré, des taux élevés d'ACTH, l'évidence biochimique et radiologique d'un phéochromocytome, la disparition des symptômes liés à l'hypercorticisme et à l'excès de catécholamines après surrénalectomie unilatérale et enfin la normalisation rapide des taux d'ACTH après exérèse de la tumeur surrénalienne. On pourrait y ajouter un 6e critère qui est la mise en évidence immunohistochimique de l'ACTH au sein de la tumeur médullo-surrénalienne (10). Notre patiente répondait entièrement aux critères 1,2, 6 et partiellement au critère 4. Le dosage des dérivés méthoxylés et l'ACTH post opératoire n'ont pas pu être réalisés.

Nous n'avons trouvé aucun cas rapporté de sécrétion ectopique d'ACTH lié à un PGC dans la littérature française et anglaise durant les 10 dernières années. Seuls quelques cas d'une part de PGC sans sécrétion d'ACTH ou d'autre part de phéochromocytome (seul) avec sécrétion ectopique d'ACTH ont été retrouvés. Nous rapportons ainsi le premier cas exceptionnellement rare d'association de ces deux entités rares.

Le pronostic des PGC est variable (4). Les lésions métastatiques se développent presque toujours à partir de la composante neuronale (4,7). Le risque de métastases est globalement faible mais difficile à estimer en raison de la rareté de la tumeur et d'une absence de suivi à long terme (1).

Conclusion:-

Le PGC est une tumeur rare. Son diagnostic est essentiellement histologique car les données cliniques et radiologiques ne permettent pas de le différencier d'un phéochromocytome classique. Ce cas rapporte une exceptionnelle association du PGC à une sécrétion ectopique d'ACTH. Cette entité pose des difficultés diagnostique et thérapeutique et nécessite une prise en charge adéquate.

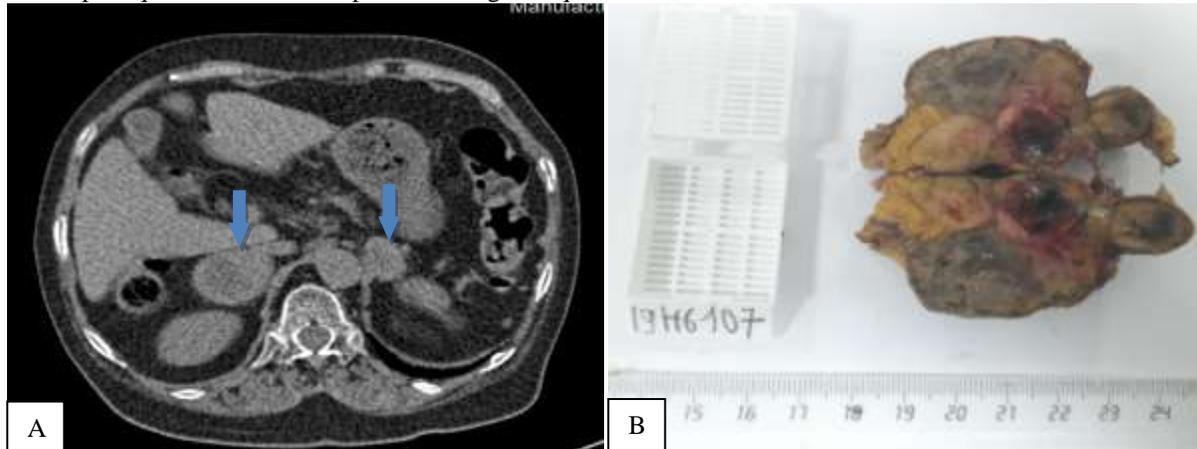


Figure 1:- A. Scanner abdomino-pelvien : masse surrénalienne bilatérale de 42mm à gauche et 60mm à droite. B. Aspect macroscopique : pièce de surrénalectomie gauche comportant au niveau de la médullaire une lésion de 40 × 20 mm d'architecture multi-nodulaire, de couleur jaunâtre siège de remaniements hémorragiques.

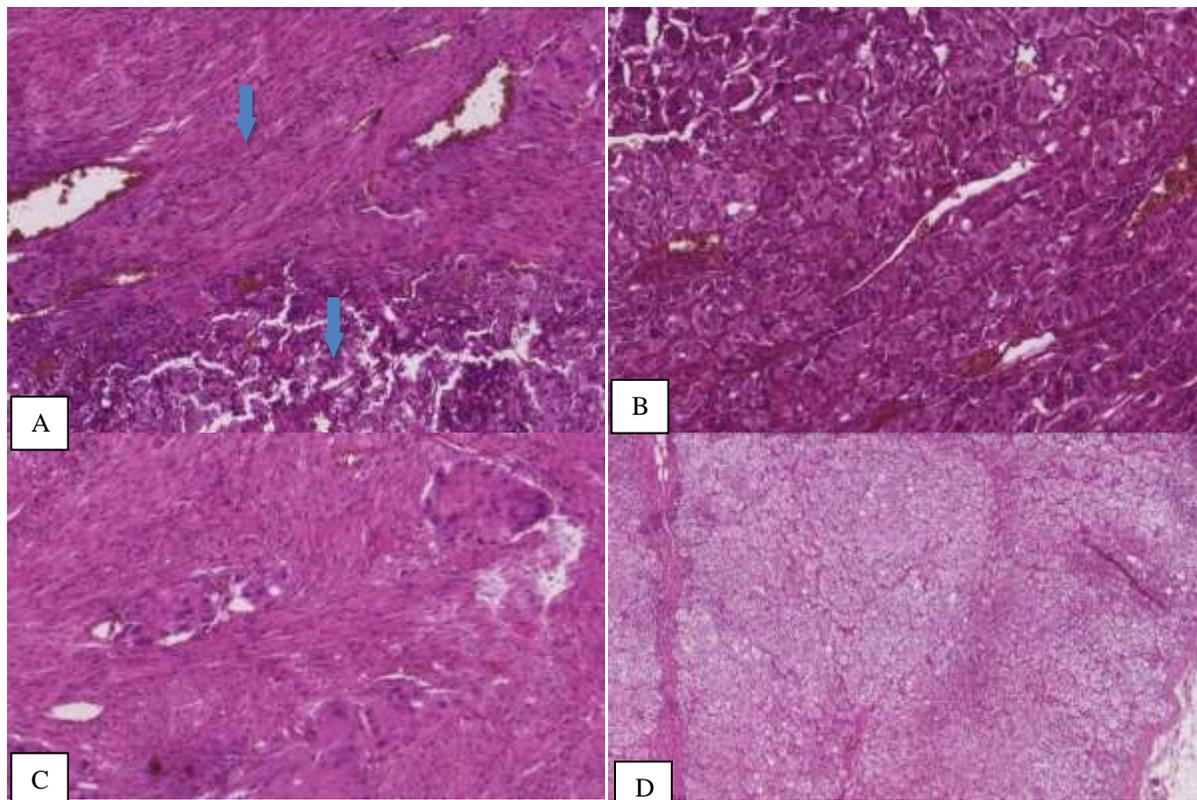


Figure 2:- Aspect histologique. A. Prolifération tumorale à double composante (HES × 100). B. Phéochromocytome: architecture en zellballen faite de cellules chromaffines (HES × 100). C. Ganglioneurome : D. Aspect histologique.

cellules de schwann organisées en faisceaux longs entrecroisés associés à de nombreuses cellules ganglionnaires matures (HES \times 100). D. Hyperplasie corticosurrénalienne du parenchyme surrénalien résiduel (HES \times 40).

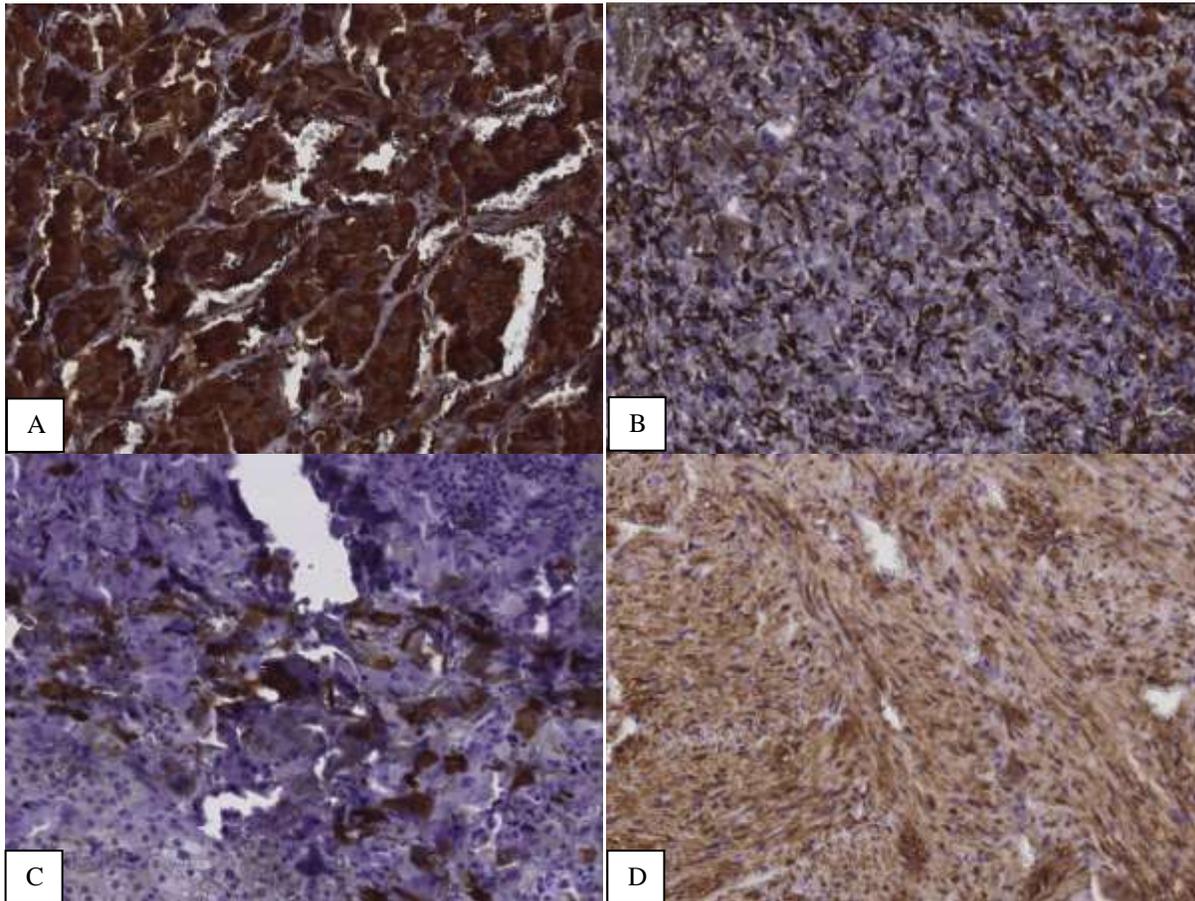


Figure 3:- étude immunohistochimique. A. Expression de la chromogranine par les cellules chromaffines (HE \times 200). B : expression de la PS100 par les cellules sustentaculaires (HE \times 200). C Expression de l'ACTH par les cellules chromaffines (HE \times 200). D : expression de la PS100 par les cellules de Schwann (HE \times 200).

Références:-

- 1-Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. In : WHO. Switzerland : WHO Press; 2017.p.179-207.
- 2-Shida Y, Igawa T, Abe K, Hakariya T, Takehara K, Onita T and al. Composite pheochromocytoma of the adrenal gland: a case series. BMC Res Notes 2015 ; 8:257.
- 3-Kaumudi K, Devi CP, Venugopal M. Composite Pheochromocytoma: A Case Report and Review of Literature. Journal of Case Reports 2018; 8(3):165-168.
- 4-Gün S, Kuru D, Kefeli M. A composite tumor in the adrenal gland: Pheochromocytoma and ganglioneuroma. J. Exp. Clin. Med 2018; 35(2): 49-52.
- 5-Ernest E, Lack MD. Tumors of the adrenal gland extraadrenal paraganglia. In: AFIP Atlas of tumor pathology ARP ; 2007.
- 6-Robineta G, Rioux-Leclercq N, Manuntab A, Mathieub R, Tissier F, Peyronnet B et al. Le phéochromocytome composite : une tumeur rare de la surrénale. Annales de pathologie 2017 ; 37, 158-161.
- 7-Rao RN, Singla N, Yadav K. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma of the adrenal gland: A case report with immunohistochemical study Urol Ann 2013; 5:115-8.
- 8-Geva GA, Gross DJ, Mazeh H, Atlan K, Ben-Dov IZ, Fischer M. Adrenocorticotrophic Hormone Secreting Pheochromocytoma Underlying Glucocorticoid Induced Pheochromocytoma. Hindawi Case Reports in Endocrinology 2018 ; PMID 3963274.

9-Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman AB. Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. *Endocrine* 2012 ; 42:69-73.

10-Dysseleer A, Maiter D. Syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome A propos d'un cas et revue de la littérature. *Endocrinologie et nutrition Louvain Med* 2019; 138 (1): 30-36.