

Forme rare d'adénome hypophysaire bi-sécrétant à ACTH et prolactine : à propos d'un cas.

Unusual case of pituitary adenoma with dual secretion of ACTH and Prolactin.

Ndiaye N¹, Lèye Y M¹, Diack N D¹, Ndour M A¹, Fall B¹, El Bou O I², Lèye A¹

¹ Service de Médecine Interne/Endocrinologie, Centre Hospitalier National de Pikine,
faculté de médecine de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar Sénégal.

² Service de Médecine Interne, Hôpital de l'Amitié-Arafat, Nouakchott-Mauritanie.

Résumé

Les adénomes hypophysaires plurisécrétants sont relativement rares. L'association la plus décrite est celle couplant une hypersécrétion de GH et de prolactine. Nous rapportons le cas d'un patient qui présentait un adénome hypophysaire bi-sécrétant de l'ACTH et de la Prolactine. Il s'agissait d'un patient de 39 ans admis pour syndrome tumoral hypophysaire, syndrome de Cushing et hypogonadisme. Le bilan hormonal retrouvait un syndrome de Cushing ACTH dépendant et une hyperprolactinémie. Les autres axes hypothalamo-hypophysaires étaient sans anomalie sauf l'axe somatotrope qui n'avait pas été exploré. L'hypothèse d'un adénome hypophysaire était évoquée. Le scanner cérébral confirmait le diagnostic en montrant un macroadénome à développement supra-sellaire avec compression du chiasma optique.

Après une chirurgie par voie trans-sphénoïdale, il y'avait une régression totale du syndrome tumoral hypophysaire et du syndrome de Cushing. Cependant l'hyperprolactinémie persiste toujours 4 ans après la chirurgie et malgré un traitement médical par la bromocriptine (10mg/J).

Mots clés : adénome, multi-sécrétant, Cushing, prolactine.

Summary

Plurihormonal pituitary adenomas are extremely unusual. The most-described one is the form associating a high secretion of HG and prolactin. We present a case of pituitary adenoma with a dual secretion of ACTH and prolactin. A 39 years old male patient admitted for a pituitary tumoral syndrom, associated to a Cushing syndrom and hypogonadism. The hormonal analysis found a Cushing syndrom ACTH-dependent and an hyperprolactinemia. The other hypothalamo-hypophyseal axis were correct except the somatotrope axis which was not explored. A possible case of hypophyseal adenoma was considered. The brain CT Scan confirmed that diagnosis, objectifying a suprasellar macroadenoma compressing the chiasma opticum. After a transphenoidal surgery, there was a complete remission of his Cushing syndrome and pituitary tumor syndrome. However the hyperprolactinemia is still active 4 years after the surgery and despite a medical treatment based on bromocriptine (10mg/day).

Keywords: Pituitary Adenoma, Plurihormonal adenoma, Cushing, Prolactin.

Introduction

Les adénomes hypophysaires représentent la deuxième cause de tumeurs intracrâniennes (15%) après les gliomes [1]. Ce sont des tumeurs bénignes, bien différenciées, à développement monoclonal au dépend de l'antéhypophyse, qui peuvent être responsables de complications graves notamment endocrino-métaboliques et visuelles [1]. Les adénomes hypophysaires (AH) multi-sécrétants, représentent environ 10 et 15% de tous les adénomes hypophysaires [2]. Nous rapportons l'observation d'un patient qui présentait un macroadénome bi-sécrétant de Prolactine et d'ACTH.

Observation

Monsieur A B 39 ans est reçu en consultation en janvier 2011 pour des céphalées chroniques évoluant depuis 1 an, un flou visuel et une dysfonction érectile. Dans ses antécédents, il signalait une cure d'hémorroïdes et une stérilité primaire après 9 années de vie conjugale. L'examen clinique initial retrouvait un syndrome de Cushing fait d'une obésité facio-tronculaire, d'une amyotrophie avec signe du tabouret, des vergétures larges et rouges ainsi qu'une hypertension artérielle systolo-diastolique. A côté de ce syndrome de Cushing, il y'avait un hypogonadisme fait d'une atrophie des organes génitaux externes, d'une gynécomastie bilatérale stade 3 sans galactorrhée et une diminution de la pilosité pubienne stade 2 de Tanner. Devant ce regroupement syndromique, l'hypothèse d'un adénome hypophysaire était évoquée.

L'hypophysogramme retrouvait un hypercorticisme ACTH dépendant (ACTH ultra-sensible de 8h à 160,0 ng/L (N : 10,3-48,3 ng/L), une absence de freinage du cortisol plasmatique

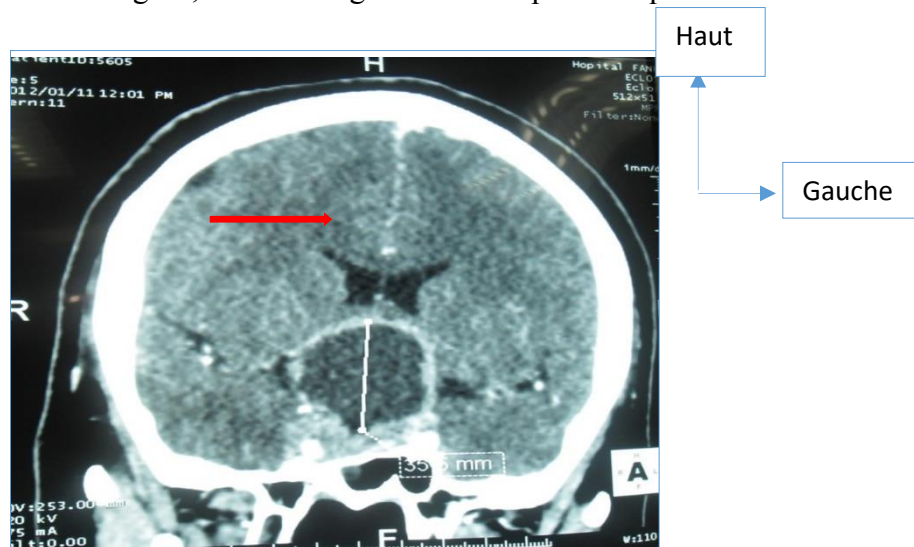


Figure 1 : TDM cérébrale en coupe frontale mettant en évidence un macroadénome hypophysaire intra et suprasellaire, avec composante kystique.

au freinage « faible ») et une hyperprolactinémie (prolactinémie à 198,80 ng/ml (N < 20ng/ml). Les axes thyroïdienne et gonadotrope n'étaient pas affectés. L'axe somatotrope n'avait pas été exploré. Au plan morphologique : le scanner cérébral avait objectivé un adénome hypophysaire qui apparaissait

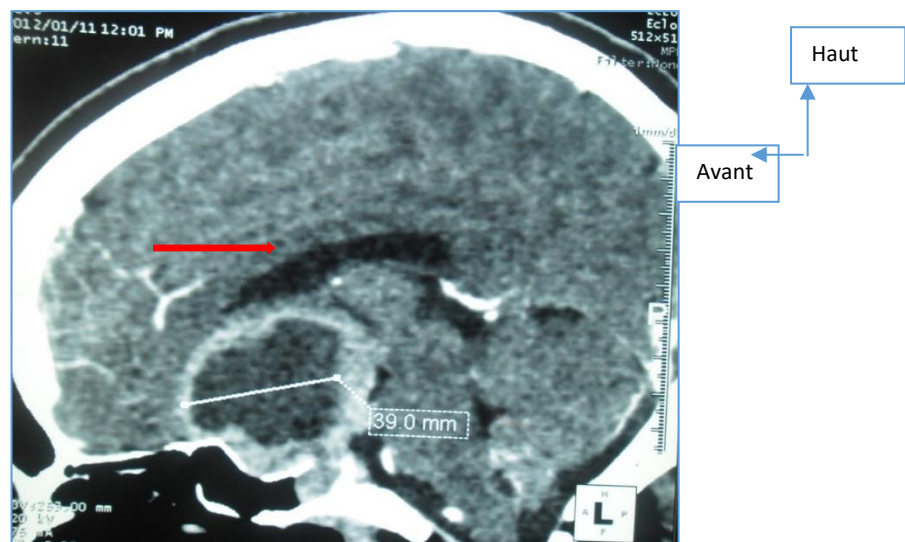


Figure 2 : TDM cérébrale en coupe sagittale montrant un macroadénome hypophysaire intra et suprasellaire avec composante kystique.

comme une masse tissulaire intra-sellaire à développement supra-sellaire mesurant 35.5X26X39 mm avec des stigmates de nécrose et une compression du chiasma optique (figures 1 et 2). Le champ visuel objectivait une hémianopsie bitemporale.

Devant ce macroadénome hypophysaire invasif bi-sécrétant l'option Thérapeutique choisie était la chirurgie suivie d'une supplémentation par de l'hydrocortisone à vie. L'exérèse a été réalisée au service de neurochirurgie par voie transsphénoïdale sous labiale sous microscopie électronique.

L'examen histologique de la pièce opératoire confirmait l'adénome hypophysaire. Il n'y a pas eu d'étude immuno-histochimique.

Les suites opératoires immédiates étaient sans complications. Le syndrome de cushing et le syndrome tumoral hypophysaire avaient complètement régressé au bout de 7 mois.

Cependant l'hyperprolactinémie persistait toujours. Un traitement avec de la Cabergoline (1mg/semaine) était proposé mais arrêté après 4 mois de traitement faute de moyens. Sous 10 mg de bromocriptine, la gynécomastie avait nettement régressée, les testicules étaient de taille adulte et la pilosité pubienne était au stade 4 de Tanner. La dysfonction érectile persistait toujours. Au dernier contrôle en Mai 2016, la prolactinémie était à 1,5 fois la normale. L'IRM cérébrale de contrôle montrait un reliquat tumoral intra-sellaire latéral gauche sans extension caverneuse.

Discussion

Les AH sont classés par marquage immuno-histochimique, en fonction de leur contingent somatotrope (GH), lactotrope (PRL), gonadotrope (FSH/LH), corticotrope (ACTH) ou encore thyrotrope (TSH) [3]. Pour notre patient nous n'avons pas pu réaliser d'immuno-marquage à cause de l'insuffisance de notre plateau technique. La sécrétion de la prolactine au cours de ces adénomes mixtes serait différente de celle des prolactinomes purs. Elle serait en partie liée à la corticolibérine (CRF). Après exposition in vitro à la CRF les cellules adénomateuses mixtes (PRL et

ACTH) sécrètent de la prolactine en même temps que l'ACTH alors que cela n'a pas d'effet sur les cellules de prolactinome pure [4].

Les combinaisons les plus courantes de ces adénomes multi-sécrétants comprennent l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL) et une ou plusieurs sous-unités d'hormones glycoprotéiques (β -TSH, β -FSH, β -LH et α SU) [2]. A notre connaissance, seuls 5 cas d'adénomes hypophysaires bi-sécrétants de l'ACTH et de la PRL ont été rapportés dans la littérature entre 1984 et 2016 [5, 6, 7, 8 et 9].

Les adénomes hypophysaires peuvent être révélés par un syndrome tumoral hypophysaire, un syndrome d'hypersécrétion hormonal ou une insuffisance antéhypophysaire. Dans une série de 67 cas d'adénomes multi-sécrétants, seuls 7% avaient une expression clinique pluri-sécrétoire [10].

Les adénomes hypophysaires composites sont des macro-adénomes dans 80 %, avec un caractère invasif dans 50 % des cas [2]. Sont qualifiés d'invasifs, les adénomes hypophysaires de grande taille, à croissance rapide ; récidivants ou résistants aux traitements [1]. Notre patient présentait un adénome invasif du fait de sa grande taille, son développement supra-sellaire avec compression du chiasma optique et la persistance de l'hyperprolactinémie sous fortes doses de Bromocriptine 4 ans après la chirurgie.

Au plan thérapeutique notre patient avait bénéficié d'une chirurgie par voie transsphénoïdale qui avait permis une rémission complète du syndrome de cushing et du syndrome tumoral hypophysaire. Cependant la chirurgie n'a pas eu d'effet sur l'hyperprolactinémie. Sous traitement dopaminergique à raison de 10mg de Bromocriptine, il n'y avait qu'une régression partielle de l'hyperprolactinémie et la dysfonction érectile persistait toujours. Toutefois nous ne pouvons évoquer une résistance aux agonistes dopaminergiques chez notre patient. En effet la résistance aux agonistes dopaminergiques est définie comme l'incapacité de contrôler les taux de PRL et de réduire la masse tumorale d'au moins 50%, à la dose

maximale tolérée. Aussi, il n'y a pas de notion de durée de traitement à partir de laquelle un prolactinome peut être considéré comme résistant [11]. Chez les patients présentant une résistance aux agonistes dopaminergiques, les analogues de la somatostatine se sont avérés inefficaces au cours des prolactinomes en raison d'une expression très faible, à la surface de la cellule lactotrope du sous-type 2 des récepteurs de la somatostatine (SSTR2) [1].

Conclusion

Notre observation illustre les difficultés de prise en charge des adénomes hypophysaires multi-sécrétants. Au plan diagnostique, l'immuno-marquage est un examen clé. Ce sont des adénomes potentiellement très agressifs ; d'où une prise en charge longue et coûteuse.

REFERENCES

1. Cunya T, Chanson P. Adénomes hypophysaires agressifs et résistants au traitement. *Ann Endocrinol* 2013 ; 74 : S3-S12.
2. Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Laws ER Jr, Randall RV, Ryan N. Plurihormonal pituitary adenomas. *Semin Diagn Pathol*. 1986 ; (1) : 69-82.
3. Rasul FT, Jaunmuktane Z, Khan AA, Phadke R, Powell M. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 ; 156(1) :141-146.
4. Yamaji T, Ishibashi M, Teramoto A, Fukushima T. Prolactin secretion by mixed ACTH-prolactin pituitary adenoma cells in culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985 ; 108(4) : 456-463.
5. Mahler C, Verhelst J, Klaes R, Trouillas J. Cushing's disease and hyperprolactinemia due to a mixed ACTH- and prolactin-secreting pituitary macroadenoma. *Pathol Res Pract*. 1991; 187(5) : 598-602.
6. Verde G, Loli P, Berselli ME and al. Cushing's disease and marked hyperprolactinemia in a patient with a pituitary macroadenoma: effectiveness of bromocriptine treatment. *J Endocrinol Invest* 1984; 7(1): 51-54.
7. Barausse M, Attanasio R, Dallabonzana D and al. From macroprolactinoma to concomitant ACTH-PRL hypersecretion with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2000 ; 23(2) : 107-111.
8. T'sjoen G, Defeyter I, Van De Saffle J, Rubens R, Vandeweghe M. Macroprolactinoma associated with Cushing's disease, successfully treated with cabergoline. *J Endocrinol Invest*. 2002 ; 25(2) :172-175.
9. Shiraishi J, Koyama H, Shirakawa M and al. Concomitant Cushing's Disease and Marked Hyperprolactinemia: Response to a Dopamine Receptor Agonist. *Intern Med*. 2016; 55(8): 935-941.
10. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Plurihormonal pituitary adenomas: immunostaining of all pituitary hormones is mandatory for correct classification. *Histopathology*. 2001 ; 39(3) : 310-319.
11. Vroonen VL, Daly A, Beckers A. Prise en charge des prolactinomes . *Rev Med Suisse* 2013; 9: 1522-1526.