

## Tumeur neuroendocrine du pancréas sécrétant l'ACTH: A propos d'un cas.

Dr S.El Khadir<sup>1</sup>, Pr B. Goichot<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>(Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU Hassan II, Fès, Maroc)

<sup>2</sup>(Hôpitaux universitaires de Strasbourg, service de médecine interne, endocrinologie et nutrition, hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg cedex, France).

<sup>3</sup>(Faculté de Médecine, université de Strasbourg, 67085 Strasbourg cedex, France).

Corresponding Author: Dr S.El Khadir

---

**Résumé :** Le syndrome de cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuroendocrine pancréatique est une situation assez rare. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 45 ans, chez qui on a fait le diagnostic d'une tumeur neuroendocrine du pancréas bien différenciée grade 2 avec un Ki 67 à 7% sur des critères cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, traitée par les analogues de la somatostatine. Six mois plus tard, la patiente a accusée des douleurs lombaires intenses suite à un faux mouvement sans notion de traumatisme évident, d'où la réalisation d'un scanner lombaire, plusieurs tassements vertébraux étaient mis en évidence (T12-L1-L2-L4). L'évolution est marquée par la découverte d'un diabète sucré et une hypokaliémie réfractaire. L'association de ces trois éléments a permis d'évoquer et de rechercher un syndrome de Cushing paranéoplasique confirmé biologiquement par un taux d'ACTH très élevé à 933 ng/l et un cortisol basal à 795 ug/l. La symptomatologie s'est aggravée par l'installation des troubles de la conscience d'où la réalisation d'une imagerie cérébrale et d'un électroencéphalogramme revenant sans anomalies. L'évolution est marquée par une amélioration rapide de l'état neurologique. Un traitement anti-sécrétoire à base de Métopirone ainsi que plusieurs cures de chimio-embolisation ont été réalisées. L'évolution à long terme était globalement favorable.

**Mots-clé:** Tumeur neuroendocrine du pancréas - Sécrétion ectopique d'ACTH, Syndrome de cushing paranéoplasique, leuco encéphalopathie postérieure réversible ou PRESS syndrome, Inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

---

Date of Submission: 05-12-2018

Date of acceptance: 21-12-2018

---

### I. Introduction

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sécrétant l'ACTH bien que rares sont responsables de 4 à 16% des syndromes de Cushing paranéoplasiques [1]. Ces tumeurs constituent un véritable défi pour les endocrinologues car elles se comportent biologiquement parfois comme des tumeurs hypophysaires amenant des fois à réaliser des hypophysectomies inutiles [2]. Notre observation illustre la gravité des complications liées à l'hypercorticisme dans ce type des tumeurs et constitue l'occasion de faire une réflexion sur les syndromes de Cushing paranéoplasique.

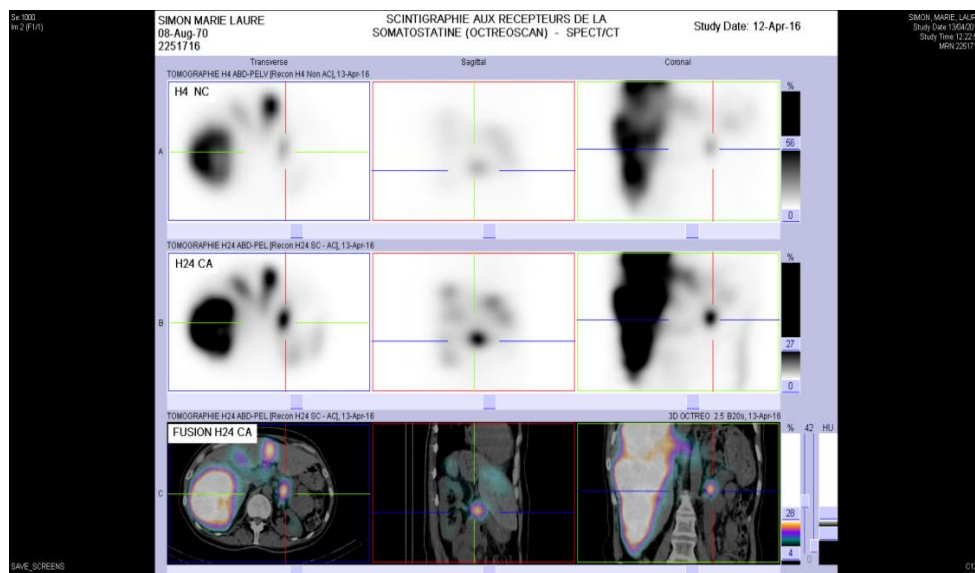
### II. Cas Clinique

Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 45 ans qui a présenté une asthénie généralisée associée à un syndrome de cholestase biologique, d'où la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien objectivant des lésions mal limitées de la queue du pancréas et de multiples lésions hépatiques d'allure secondaires. Une IRM pancréatique et un octréoscaner ont été effectués par la suite confirmant la formation tumorale hypervascularisée du pancréas caudal avec quelques adénopathies de voisinage mesurant pour la plus grande 19 mm. Le foie est le siège de multiples lésions bi-lobaires mesurant 6.5 cm pour la plus grande (**Figure 1, 2**). La recherche biologique initiale a révélé un taux très élevé de la chromogranine A. Une ponction biopsie hépatique fut réalisée permettant de poser le diagnostic d'une tumeur neuroendocrine bien différencié de grade 2 (Ki67 à 7%). La patiente a été ensuite mise sous analogues de la somatostatine. Six mois plus tard, Elle a accusée des douleurs lombaires intenses suite à un faux mouvement sans notion de traumatisme évident, d'où la réalisation d'un scanner lombaire, plusieurs tassements vertébraux étaient mis en évidence (T12-L1-L2-L4). L'évolution est marquée par la découverte d'un diabète sucré et une hypokaliémie réfractaire. L'association de ces trois éléments a permis d'évoquer et de rechercher un syndrome de Cushing paranéoplasique. Le dosage de l'ACTH était très élevé à 933 ng/l avec un cortisol basal à 795 ug/l. La patiente a installé ensuite un tableau neurologique

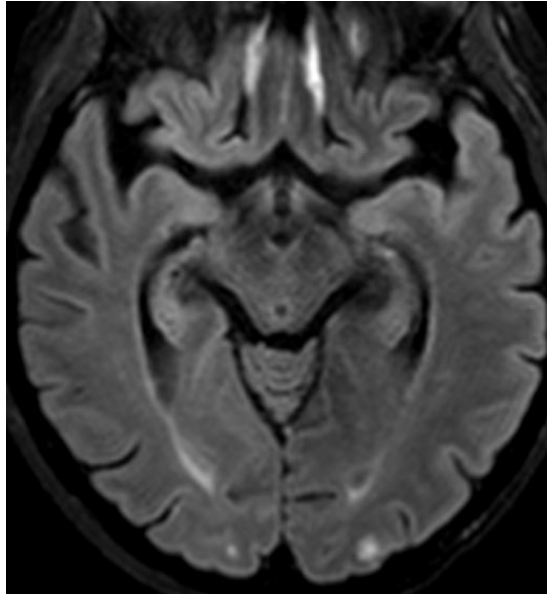
fluctuant passant des troubles de conscience sévère (coma) à un examen neurologique subnormal. Une aphasie-apraxie ou un équivalent de mutisme akinétique peut accompagner les phases d'amélioration. L'IRM cérébrale montre des lésions pontiques thalamiques bilatérales et occipitales corticales gauches avec une prise de contraste punctiforme (**Figure 3, 4**). Les autres explorations (angioscanner cérébral et EEG) étant sans particularités. Une ponction lombaire fut réalisée revenant normale en dehors d'une importante hyperprotéinorachie à 2.5 g/l. L'évolution est marquée par l'amélioration très rapide de l'état neurologique. Devant ces différents arguments cliniques biologiques et radiologiques le diagnostic de Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRESS syndrome) a été retenu. Un traitement anti-sécrétoire à base de Métopirone ainsi que plusieurs cures de chimio-embolisation ont été réalisées. L'évolution à long terme est marquée par une récupération complète de l'autonomie avec un sevrage progressif du Métopirone et une rémission hormonale complète, malgré la persistance de quelques lésions hépatiques sur l'imagerie.



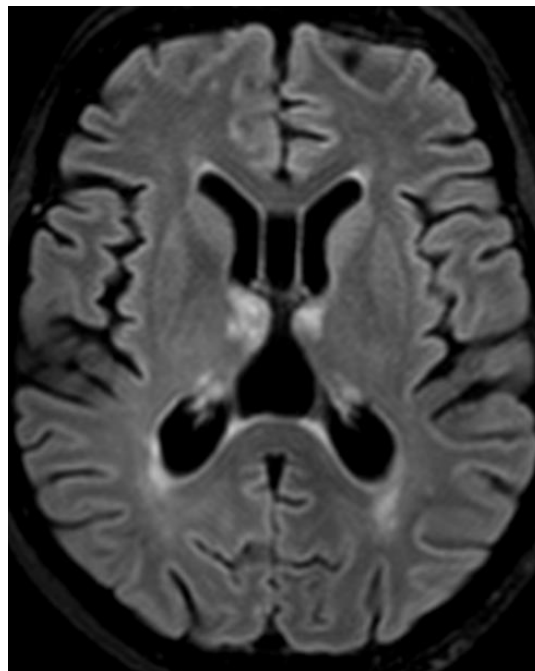
**Figure 1:** Image d'un scanner abdominal en coupe axiale objectivant une formation tumorale au niveau de la queue du pancréas avec de multiples lésions hépatiques d'allure secondaires.



**Figure 2:** Image d'un octréo-scanner objectivant une formation tumorale hypervascularisée du pancréas caudal avec quelques adénopathies de voisinage. Le foie est le siège de multiples lésions hépatiques d'allure secondaires.



**Figure 3:** Image d'une IRM cérébrale en coupe axiale Flair montrant des lésions pontiques occipitales avec une prise de contraste punctiforme.



**Figure 4:** Image d'une IRM cérébrale en coupe axiale Flair montrant des lésions pontiques thalamiques bilatérales avec prise de contraste punctiforme.

### **III. Discussion**

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEp) sont assez rares et responsables d'un groupe hétérogène de présentations cliniques. Elles peuvent être fonctionnelles ou non fonctionnelles, d'où la diversité des manifestations cliniques et des différents pronostics basés sur les systèmes de classification de l'OMS [3]. Elles représentent 5% des TNE et 1 à 3 % des tumeurs pancréatiques. En effet, l'incidence de ces tumeurs est en constante augmentation [4]

Habituellement on note une nette prédominance féminine avec une localisation préférentielle de ces tumeurs au niveau de la tête et le corps du pancréas. Elles mesurent en moyenne 4.6 cm (2.5-7) [5]. Les TNE fonctionnelles les plus connues comprennent le gastrinome, l'insulinome le glucagonome le somatostatine et la tumeur peptidique vasoactive (VIPoma) cependant les TNE produisant de l'ACTH ont été rapportées malgré leur prévalence plus faible que les autres types de tumeurs fonctionnelles [6].

La chirurgie reste le traitement curatif de choix des tumeurs neuroendocrines, cependant il existe de nombreux facteurs jouant un rôle dans la survie à long terme tels que l'âge des patients, la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire, la présence ou non des métastases hépatiques est déterminante [7]. La survie à cinq ans approche des 100% comme elle peut descendre jusqu'à 30 à 40% en cas de présence des métastases hépatiques au moment du diagnostic. Doppman et al ont montré dans leur série la présence des métastases hépatiques chez tous les patients atteints du syndrome de Cushing secondaire à la sécrétion ectopique d'ACTH [8].

La sécrétion ectopique d'ACTH représente 4 à 16% des étiologies du syndrome de Cushing [9]. Il existe plusieurs tumeurs qui peuvent être responsables d'un syndrome de Cushing paranéoplasique dont les plus fréquentes sont les tumeurs pancréatiques, les tumeurs carcinoïdes bronchiques, les tumeurs carcinoïdes thymiques, le carcinome médullaire de la thyroïde et les phéochromocytomes [10].

Il est important de savoir que le syndrome de Cushing paranéoplasique peut se révéler par une symptomatologie trompeuse en mimant une maladie de Cushing, ce qui peut expliquer le fait de ne pas avoir le réflexe de chercher les signes d'hypercorticisme chez les patients ayant une TNE du pancréas [11]. En fait, la découverte d'une hypokaliémie, d'un hypercorticisme biologique sévère et d'une concentration plasmatique d'ACTH très élevée comme c'est le cas de notre observation sont fortement évocateur d'un syndrome de Cushing paranéoplasique [12].

Le principal objectif du traitement du syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuroendocrine est le contrôle de l'hypercortisolémie par un traitement anti-sécrétoire avant d'initier un traitement anti-tumoral [13] afin d'assurer une meilleure survie et prévenir les complications telles que les infections déclenchées par l'immunosuppression stéroïdienne, qui constituent une cause majeure de décès chez ces patients devant les complications thrombo-emboliques.

Le traitement anti-sécrétoire comporte principalement les inhibiteurs de stéroïdogenèse (kétocazole, mitotane et métyrapone), qui ont un effet généralement partiel et transitoire de plus ils sont associés à un taux élevé de toxicité hépatique. Les experts tendent à indiquer une surrénalectomie bilatérale cœlioscopique pour traiter les cas sévères du syndrome de Cushing qui ne sont pas correctement contrôlés par un traitement médical, ou en urgence dans le cas du syndrome de Cushing sévère évolutif mettant en jeu le pronostic vital [14].

Il a été prouvé que la leuco encéphalopathie postérieure réversible est une complication rare de l'élévation brutale et sévère de la pression artérielle [15]. Le mécanisme physiopathologique peut être expliqué par une hyper perfusion secondaire à l'élévation de la pression artérielle entraînant un œdème vasogénique et des lésions endothéliales [16]. Un retard diagnostique et thérapeutique peut entraîner des lésions cérébrales permanentes chez les patients atteints d'encéphalopathie postérieure [17]. L'hypertension artérielle induite par l'hypercorticisme excessif a probablement contribué d'une façon importante dans le développement du syndrome de Cushing chez notre patiente. La reconnaissance précoce du syndrome de Cushing comme complication potentielle du syndrome de Cushing permet d'éviter les déficits neurologiques à long terme.

#### **IV. Conclusion**

Les sécrétions ectopiques d'ACTH sont une cause rare de syndrome de Cushing. Elles constituent un redoutable piège pour le clinicien. La rapidité d'installation des manifestations cliniques et la sévérité de leur évolution doivent orienter vers une origine paranéoplasique du syndrome de Cushing. En raison de la rareté des tumeurs neuroendocrines sécrétant de l'ACTH, les décisions thérapeutiques fondées sur des preuves font défaut, la seule source de données scientifiques étant les séries de cas et les rapports.

#### **References Bibliographiques**

- [1]. WEN-YA LI, Paraneoplastic Cushing's syndrome associated with bronchopulmonary carcinoid tumor in youth: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2016 Jul; 12(1): 69–72.
- [2]. A. Chadli, L. Alami, S. El Aziz, A. Lazghad, H. El Ghomari, M. Kafih, F. Essodegui, L. Jabri, A. Farouqi F. Marouan . Syndrome de Cushing révélateur d'un carcinoïde pulmonaire. *Annales d'Endocrinologie* Vol 67, N° 3- juin 2006. pp. 253-258
- [3]. C. Dromain et al. Imagerie des tumeurs pancréatiques endocrines. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle* volume 97, n° 5 pages 518-536 (décembre 2016).
- [4]. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol.* 2012 Jan; 24(1):46-55.
- [5]. Amikura K. Role of surgery in management of adrenocorticotrophic hormone-producing islet cell tumors of the pancreas. *Surgery.* 1995 Dec;118(6):1125-30.
- [6]. Justin Byun. ACTH-producing neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report and literature review. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017 Feb; 21(1): 61–65.
- [7]. F. Gomez A. Bischof Delaloye. Les analogues de la somatostatine dans le diagnostic et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. *Revue médicale suisse* volume 3. 21142.
- [8]. Doppman JL. Somatostatin receptor scintigraphy and the ectopic ACTH syndrome--the solution or just another test? *Am J Med.* 1994 Apr; 96(4):303-4.
- [9]. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001; 25:934–940.
- [10]. Jaroslaw P. Aniszewski. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World Journal of Surgery.* July 2001, Volume 25, Issue 7, pp 934–94.

- [11]. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolero PC, Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metopyrone and corticotropin releasing factor. *Am J Med* 1988; 84: 760-764.
- [12]. Tabarin A. Diagnostic du syndrome de cushist *Endocrinologie*, 1999 ; 1 : 18-36.
- [13]. Ritzel K. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct;98(10):3939-48.
- [14]. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol.* 2008; 65:205–210
- [15]. Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, Piazza O, Striano P, Tortora F, Striano S, Tufano R. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 2007; 33:230–236.
- [16]. Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol.* 1999; 20:241–243

Dr S.El Khadir. "Tumeur neuroendocrine du pancréas sécrétant l'ACTH: A propos d'un cas.." IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS), vol. 17, no. 12, 2018, pp 64-68.