

Syndrome de Cushing

Diagnostic et traitement

Réunions DESC-SCVO
Poitiers 3 et 4 Juin 2010

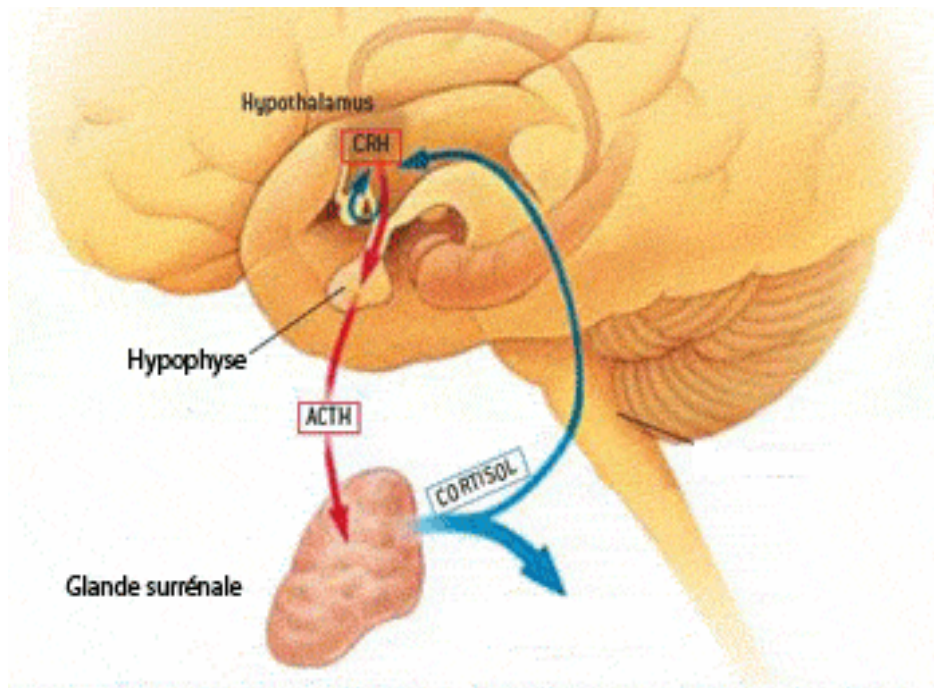
G.KANSOU



Définition/Epidémiologie

- **Syndrome de Cushing:** manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.
- **Maladie de Cushing:** sécrétion excessive, chronique et inappropriée d'ACTH d'origine hypophysaire.
- **Incidence:** 1 à 6 cas/million d'habitants.
- **Sous estimation probable:**
 - 2-3,3% diabétiques de type 2 mal équilibrés
 - 5,8% diabétiques obèses hypertendus
- **Mortalité:** 3,8 à 5 x supérieure en cas de mauvais contrôle, Id. si efficace.
- **Sex ratio:** F>H

Sécrétion du cortisol



- Rythme circadien:
 - Début: 3h-4h
 - Pic: 7h-9h
- Sous l'influence:
 - ACTH hypophysaire
 - CRH hypothalamique
- Rétrocontrôle négatif du cortisol

Etiologies

■ ACTH dépendant 80-85%

→ Sécrétion inappropriée d'ACTH

- Eutopique (Maladie de Cushing) 80%.
- Ectopique (T endocrine non hypophysaire) 20%
 - K bronchique à petites cellules
 - T carcinoïdes bronchiques, intestinales
 - Phéochromocytome
 - Sécrétion ectopique de CRH rare

■ ACTH indépendant 15-20%

→ Sécrétion surrénalienne autonome, rétrocontrôle

- Adénome corticosurrénalien 60%
- Corticosurréalome 40%
- Atteinte bilatérale primitive des surrénales <1%
 - Hyperplasie macronodulaire
 - Dysplasie micronodulaire

	Proportion	Female:male
Corticotropin-dependent		
Cushing's disease	70%	3.5:1.0
Ectopic corticotropin syndrome	10%	1:1
Unknown source of corticotropin*	5%	5:1
Corticotropin-independent		
Adrenal adenoma	10%	4:1
Adrenal carcinoma	5%	1:1
Macronodular hyperplasia	<2%	1:1
Primary pigmented nodular adrenal disease	<2%	1:1
McCune-Albright syndrome	<2%	1:1
*Patients might ultimately prove to have Cushing's disease.		

Table 1: Causes of Cushing's syndrome

Clinique

- Morphologique:
 - Obésité facio tronculaire
 - Amyotrophie des ceintures
 - Erythrose faciale avec télangiectasies
 - Atrophie cutanée, ecchymoses, vergétures
- Ostéopénie/Ostéoporose
- Hypogonadisme
- Risque CV global: Sd métabolique
 - Diabète/Dyslipidémie/HTA
 - Hypercoagulabilité
- Atteinte neuropsychique
 - Dépression/Anxiété
 - Troubles mnésiques.



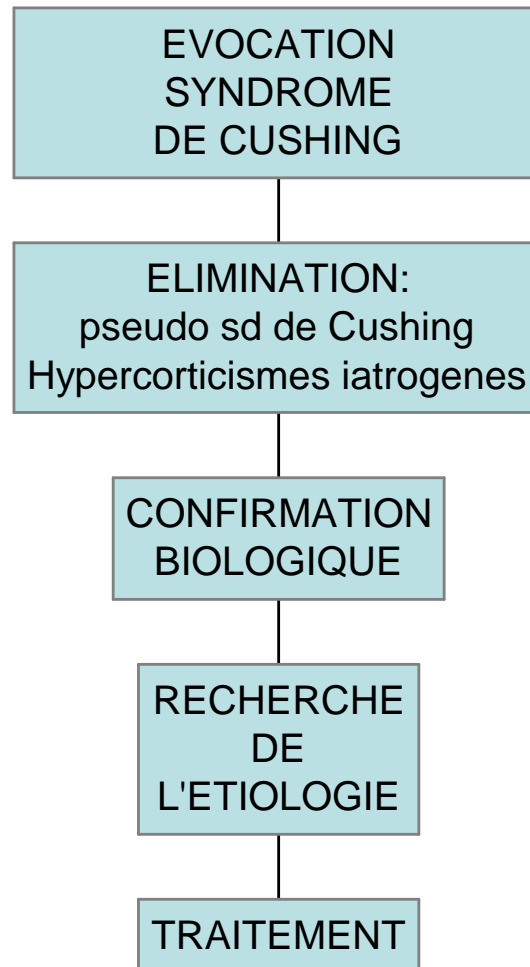
TABLE 1. Overlapping conditions and clinical features of Cushing's syndrome^a

Symptoms	Signs	Overlapping conditions
<i>Features that best discriminate Cushing's syndrome; most do not have a high sensitivity</i>		
	Easy bruising	
	Facial plethora	
	Proximal myopathy (or proximal muscle weakness)	
	Striae (especially if reddish purple and > 1 cm wide)	
	In children, weight gain with decreasing growth velocity	
<i>Cushing's syndrome features in the general population that are common and/or less discriminatory</i>		
Depression	Dorsocervical fat pad ("buffalo hump")	Hypertension ^b
Fatigue	Facial fullness	Incidental adrenal mass
Weight gain	Obesity	Vertebral osteoporosis ^b
Back pain	Supraclavicular fullness	Polycystic ovary syndrome
Changes in appetite	Thin skin ^b	Type 2 diabetes ^b
Decreased concentration	Peripheral edema	Hypokalemia
Decreased libido	Acne	Kidney stones
Impaired memory (especially short term)	Hirsutism or female balding	Unusual infections
Insomnia	Poor skin healing	
Irritability		
Menstrual abnormalities		
In children, slow growth	In children, abnormal genital virilization	
	In children, short stature	
	In children, pseudoprecocious puberty or delayed puberty	

^a Features are listed in random order.

^b Cushing's syndrome is more likely if onset of the feature is at a younger age.

Démarche diagnostique



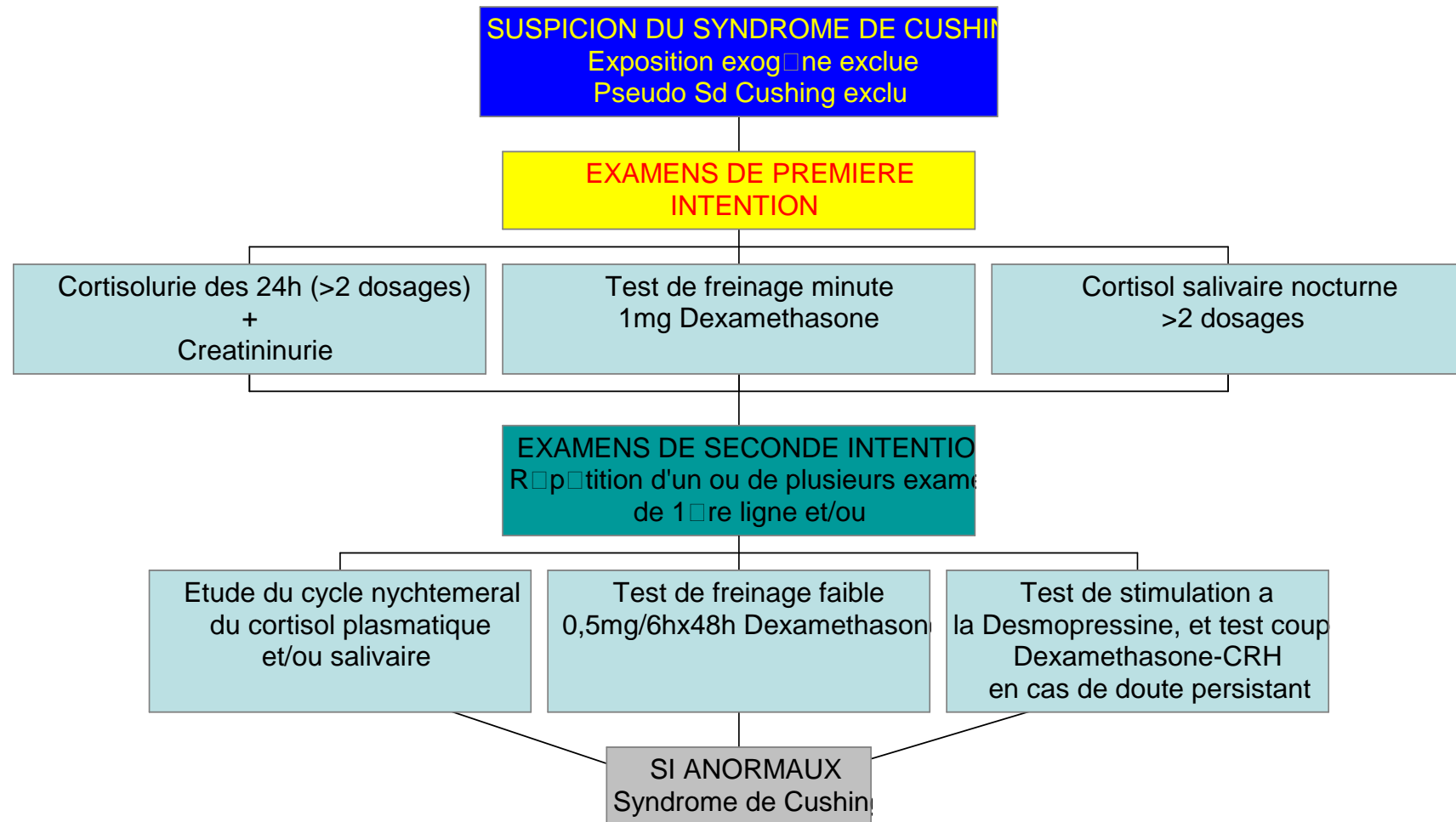
Evocation du diagnostic

- Faisceaux d'arguments cliniques
- Signes discriminants:
 - Signes d'hypercatabolisme
 - Cutané (fragilité, ecchymoses, vergétures)
 - Musculaire (amyotrophie proximale)
 - Osseux (ostéoporose)
 - Répartition facio tronculaire des graisses
 - Enfant: ralentissement de la croissance staturale, avec prise pondérale paradoxale
- Sd de Cushing paucisymptomatiques
- Incidentalome surrénalien

Diagnostic différentiel

- Syndromes de Cushing iatrogènes:
 - Prise de corticoïdes (quelque soit la galénique)
 - Inhibiteurs CYP450 (itraconazole, ritonavir), majorant la biodisponibilité du cortisol
 - Progestatifs
- Pseudo Syndromes de Cushing:
 - Grossesse
 - Alcoolisme chronique
 - Obésité morbide
 - Stress, pathologies psychiatriques

Confirmation biologique



Diagnostic étiologique

- Distinction entre des deux types de syndromes par le dosage de l'ACTH.
 - ACTH plasmatique effondrée (<10pg/mL à 2 reprises)
 - ➔ Origine surrénalienne
 - ACTH plasmatique normale ou élevée (>15-20pg/mL à un dosage)
 - ➔ Maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH

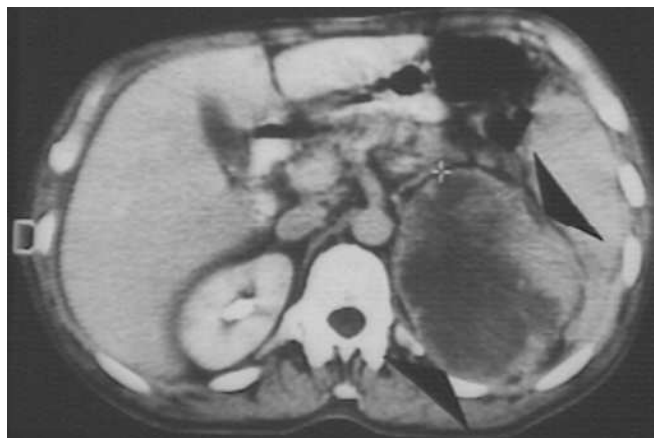
Cushing ACTH dépendants

	Maladie de Cushing	Ectopique
Freinage fort Dexaméthasone	+	-
Stimulation CRH, Desmopressine	Franche	-
Marqueurs tumoraux	-	Parfois présents
Imagerie	IRM hypophysaire	TDM TAP/Scinti aux analogues de la somato
Cathétérisme sinus pétreux inf	Gradient >2 basal Gradient >3 après CRH	-

Cushing ACTH indépendants

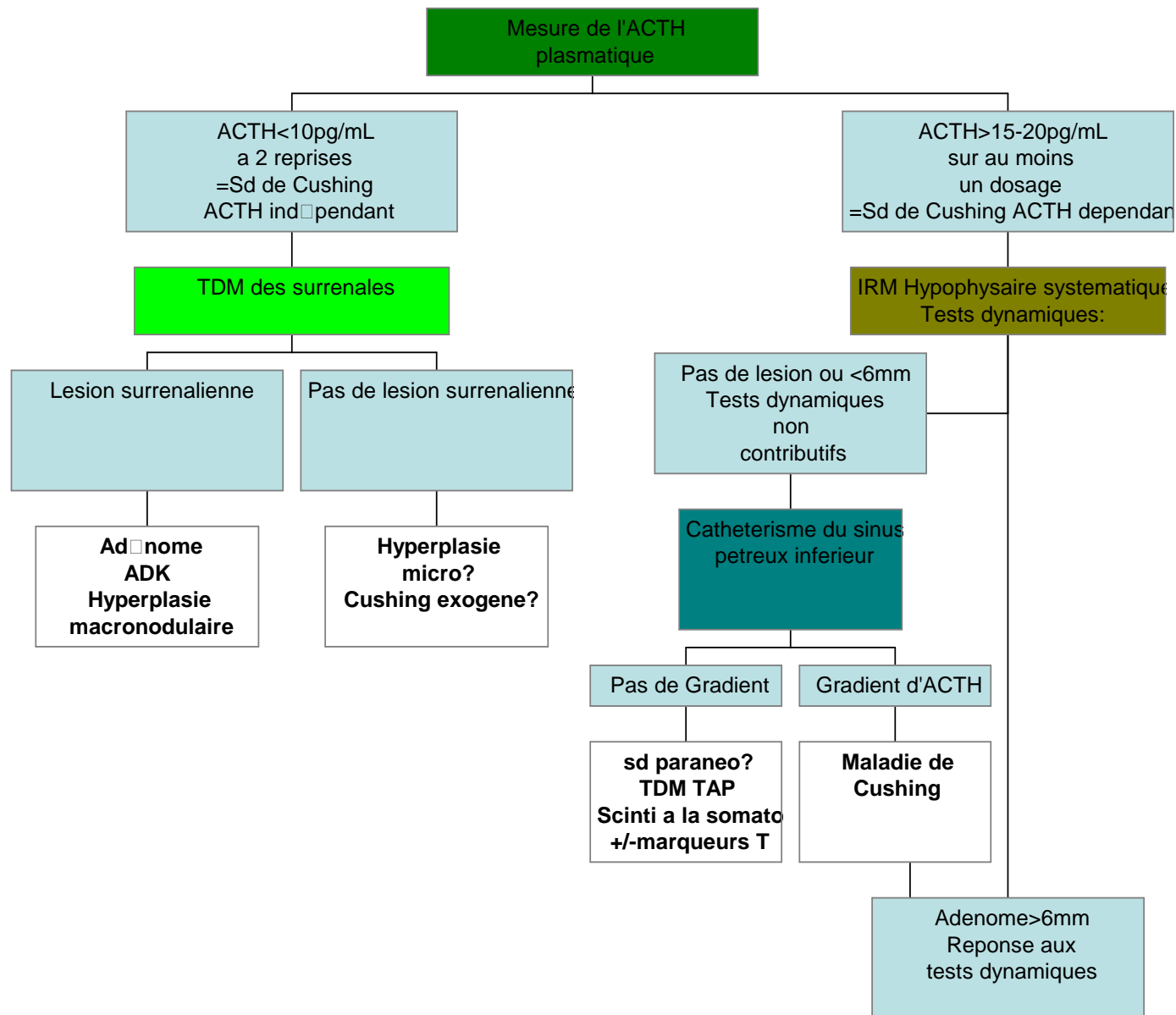


- Exploration de choix: TDM des surrénales injecté en coupes fines (1 à 5mm)
 - Adénome:
 - Densité spontanée basse <10UH
 - Wash out absolu >60%
 - Corticosurrénalome:
 - Contenu lipidique faible
 - Signal hétérogène
 - Prise de contraste intense
 - Lavage tardif



Cushing ACTH indépendants

- Autres explorations:
 - IRM des surrénales
 - Scintigraphie à l'iodocholestérol
 - Adénome: hyperfixation unilatérale
 - Corticosurréalome: fixation hétérogène
 - Hyperplasies: fixation bilatérale
 - TEP au fluorodéoxyglucose
 - Adénome: absence de fixation
 - Corticosurréalome: fixation intense + Bilan d'extension



Traitement

- Objectifs
 - Exérèse de la lésion tumorale responsable
 - Correction de l'hypercortisolisme
 - Rétablissement d'une fonction corticotrope normale (traitements de substitution)
 - Prise en charge des complications
- Moyens:
 - Chirurgie++
 - Médical
 - Radiothérapie

Cushing ACTH dépendants

- Maladie de Cushing
- Sécrétion ectopique d'ACTH

Maladie de Cushing

- Première intention:
 - Chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale
 - Rémissions 65 à 90%
 - Récurrences: 5-10% à 5ans / 10-20% à 10ans
 - Traitement substitutif par hydrocortisone pendant 6-18 mois
- Facteurs prédictifs de Succès:
 - Microadénome à l'IRM
 - Lésion bien limitée n'envahissant pas la dure-mère ni les sinus caverneux
 - Faibles taux plasmatiques de cortisol post opératoires

Maladie de Cushing

- **Persistance du Syndrome:**
 - Reprise chirurgicale par voie trans-sphénoïdale.
 - Adénomectomie ou hypophysectomie partielle/totale
 - Efficacité moindre 50-70% de rémissions
 - Risque d'insuffisance hypophysaire
 - **Radiothérapie**
 - Rémissions 50-60% à 3-5ans
 - Risque: insuffisance hypophysaire,

Maladie de Cushing

- Surrénalectomie bilatérale=traitement radical
 - Contrôle rapide du Syndrome
 - Si possible par voie laparoscopique (morbidité)
 - Nécessite une supplémentation glucocorticoïde et minéralocorticoïde A VIE
 - Syndrome de Nelson (adénome corticotrope) 8-29% des cas
- Traitement médical

Sécrétion ectopique d'ACTH

- Traitement influencé par la nature de la tumeur, localisation, extension.
- Seul traitement curatif= résection chirurgicale de la lésion primitive, mais:
 - Souvent contexte de maladie évoluée, lésions IIaires
 - Primitif parfois non identifié
- ➔ Prise en charge multidisciplinaire
- ➔ Traitement médical: anticortisoliques/Surrénalectomie bilatérale

Cushing ACTH indépendants

- Adénome surrénalien
- Corticosurréalome
- Atteinte bilatérale primitive des surrénales
 - Dysplasie micronodulaire pigmentée
 - Hyperplasie macronodulaire bilatérale

Adénome surrénalien

- Lésion unilatérale
- Surrénalectomie unilatérale par laparoscopie
- Éventuellement anticortisolique pré opératoire
- Substitution par hydrocortisone transitoire

- Bon pronostic après résection chirurgicale

Corticosurrénaome

- Responsable d'un syndrome de Cushing dans 60% des cas
- Seul traitement curatif:
 - Résection chirurgicale en bloc, emportant les éventuels organes adjacents envahis avec lymphadénectomie
 - Traitement accessible selon le degré d'extension de la tumeur (classification modifiée de MacFarlane): Stades I à III
- Survie: 32-48% à 5 ans en cas de résection complète.
- Survie <1 an en cas de résection incomplète
- Intérêt d'un traitement adjuvant par le mitotane

Dackiw et al, World J Surg 2001

Terzolo et al, NEJM 2007

Guthrie T, Jasani N, Cancer Therapy

2000

Corticosurrénaome

- Traitement chirurgical non accessible=Stade IV
 - Anticortisoliques: Mitotane
 - Chimiothérapie: Cisplatine, Etoposide et/ou Doxorubicine
 - Radiothérapie

Atteinte bilatérale primitive des surrénales

- Dysplasie micronodulaire pigmentée:
 - Surrénalectomie bilatérale par laparoscopie
- Hyperplasie macronodulaire bilatérale:
 - Surrénalectomie bilatérale, voire unilatérale en cas de maladie asymétrique
- Traitement substitutif

Traitement médical

- Substances à action surrénalienne:
 - o,p'DDD (Mitotane)
 - Kétoconazole
 - Métyrapone
- Indications:
 - Contre indication chirurgicale
 - Tumeur non opérable, occulte
 - Echec de la chirurgie
 - Traitement adjuvant dans le cadre d'un corticosurréalome (Mitotane)

Conclusion

- Evocation et diagnostic du Sd de Cushing restent difficiles:
 - Multitude de présentations cliniques
 - Confirmation par des tests de référence
 - Etiologies multiples
- Prise en charge multidisciplinaire

Conclusion

- Traitement:
 - Doit être le plus précoce possible
 - Passe invariablement par la chirurgie, si possible
 - Traitement de substitution
 - Risques de récurrences imposant une surveillance prolongée

Références

- HAS, PNDIS, 2008
- Nieman et al. J Clin Endocrinol Metab, 2008
- Newell-Price et al. Lancet 2006
- Biller et al. J Clin Endocrinol Metab, 2008
- Akinson et al. Clin Endocrinol, 2005
- Benveniste et al. J Neurosurg, 2005
- Biller et al. J Clin Endocrinol Metab, 2008
- Gumbs AA, Gagner M, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006
- Assie et al. J Clin Endocrinol Metab, 2007
- Dackiw et al. World J Surg 2001
- Terzolo et al. NEJM, 2007
- Guthrie T, Jasani N, Cancer Therapy 2008