

J. BOURRY^{a, b}, B. CARNAILLE^a, P. PIGNY^a, C. CARDOT-BAUTERS^a, F. MOUTON^{a, b}
a : Service d'endocrinologie CHRU Lille ; b : Service d'endocrinologie CH Douai

INTRODUCTION

Les phéochromocytomes et paragangliomes sont des lésions du tissu chromaffine rares, bénignes ou malignes, représentant l'une des causes endocriniennes d'hypertension artérielle, par sécrétion de catécholamines et/ou de méthanéphrines. Au moins un tiers de ces lésions relèvent d'une étiologie génétique. Plus de 10 gènes de prédisposition ont été identifiés¹, dont le gène MAX, fréquemment impliqué dans des phéochromocytomes bilatéraux.^{2,3}

CASE REPORT

Notre patiente de 45 ans, d'origine caucasienne, présente comme principal antécédent une hypertension artérielle découverte à l'adolescence, dont les explorations étiologiques ont permis le diagnostic et l'exérèse d'un phéochromocytome gauche de 2 cm en 1988 (elle était alors âgée de 18 ans).

Le suivi de la patiente met en évidence, en 2013, une hypertension artérielle à 140/90 mmHg malgré un traitement par ALPRESS et CANDESARTAN, sans autre signe clinique.

Les prélèvements sanguins montrent une chromogranine A à 453 ng/mL (N < 85), une noradrénaline à 1739 ng/L (N < 678) et une normétanéphrine à 1407 ng/L (N < 170) alors que les analyses urinaires trouvent une noradrénaline à 594 µg/24h (N < 100) et une normétanéphrine à 3074 µg/24h (N < 400).

Un scanner abdominal révèle une lésion surrénalienne droite de 3 cm.

Une IRM surrénalienne est réalisée, retrouvant la lésion surrénalienne droite, hypervascularisée, avec wash out et mesurant 38 x 27 x 48 mm, en faveur d'un phéochromocytome.

La scintigraphie à la MIBG s'est révélée non contributive mais la TEP à la F-DOPA présente 3 foyers de fixation : l'un au niveau de la surrénale droite, le 2^e en latéro-aortique gauche et un 3^e en arrière du parenchyme hépatique (qui se révélera être un artefact lié aux mouvements de la patiente lors de l'IRM). Le scanner des surrénales confirme la présence de 2 lésions, l'une surrénalienne droite de 15 x 30 x 40 mm et l'autre au sein du pédicule rénal gauche de 13 x 13 x 11 mm.

L'exérèse des 2 lésions est réalisée au CHRU de Lille en juin 2014, confirmant un phéochromocytome intrasurrénalien droit et un paragangliome du pédicule rénal gauche.

La patiente est alors mise sous hormonothérapie substitutive par Hydrocortisone et Fludrocortisone suite à la surrénalectomie bilatérale et des investigations génétiques sont effectuées.

Les gènes VHL, SDHB, SDHC, SDHD, RET, SDHAF1, SDHAF2 et MEN1 ne présentent pas de mutation mais le gène MAX est muté R33X, entraînant la formation d'un codon STOP prématuré et donc d'une protéine tronquée non fonctionnelle prédisposant aux phéochromocytomes et paragangliomes.

GENETIQUE ET PHEOCHROMOCYTOME

Depuis les années 1990, une dizaine de gènes de prédisposition aux phéochromocytomes et paragangliomes ont été identifiés.¹

Les premiers mis en évidence sont impliqués dans des maladies ou syndromes monogéniques :

- NF1 (1990) dans la neurofibromatose de type 1, caractérisée par des neurofibromes multiples, des taches café au lait, des lentignes axillaires ou inguinales, des anomalies squelettiques et une prédisposition aux leucémies, tumeurs gliales et phéochromocytomes

- RET (1993) dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2a, caractérisée par un cancer médullaire thyroïdien (100%), une prédisposition aux phéochromocytomes (50%), souvent bilatéraux, et une hyperparathyroïdie (20 à 30%)

- VHL (1993) dans la maladie de Von Hippel Lindau, caractérisée par des hémangioblastomes et une susceptibilité aux carcinomes à cellules rénales et aux phéochromocytomes.

Viennent ensuite les mutations codant pour des sous-unités de la succinate déshydrogénase mitochondriale (SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC et SDHD) et les gènes TMEM127 et MAX.

La présence d'un gène de susceptibilité serait de plus de 30% chez les patients atteints de phéochromocytomes et/ou paragangliomes.

Cette prévalence importante justifie, à l'heure actuelle, la réalisation d'analyses génétiques en biologie moléculaire dès le diagnostic de phéochromocytome ou paragangliome, y compris en l'absence de caractère familial ou récidivant.

Celles-ci devront être hiérarchisées en fonction du contexte clinique et syndromique.¹

GENE MAX

Le gène MAX (Myc Associated-factor X) est situé sur le chromosome 14, en position 23. Il code pour un facteur de transcription impliqué dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire.

L'implication de ce gène dans les phéochromocytomes héréditaires a été découverte en 2011. Celui-ci intervient dans la voie MYC-MAX-MXD1 et la perte de fonction de MAX est également corrélée à un potentiel métastatique plus important.³

Une mutation de ce gène, à l'état hétérozygote, est mise en évidence chez environ 1% des patients présentant un paragangliome ou un phéochromocytome.²

Dans la majorité des cas, les mutations du gène MAX sont retrouvées chez des patients atteints de phéochromocytomes bilatéraux ou unilatéraux multiples.

A noter que des mutations de ce gène peuvent également être corrélées à des cancers pulmonaires à petites cellules.

BIBLIOGRAPHIE

1 : A.-P. GIMENEZ-ROQUEPLO & al. : *La génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes*

Med Sci (Paris) 2012

2 : N. BURNICHON & al. : *MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma*

Clin Cancer Res. 2012

3 : I. COMINO-MENDEZ & al. : *Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma*

Nat. Genet. 2011