



# CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE SPORADIQUE ET HYPERTROPHIE SURRENALIENNE

S.BOUZAIB(a), H.BENDERRADJI(a), A.MAILLIEZ(a), S.ESPIARD(a), B.CARNAILLE(b), M-C.VANTYGHM(a),  
S.AUBERT(c), C.DO CAO(a)

a: Pôle d'Endocrinologie, de Diabétologie et Métabolismes, Hôpital Huriez, b: Service de chirurgie endocrinienne, Hôpital HURIEZ,  
c: Service d'anatomopathologie, CHRU Lille

## Introduction:

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se caractérise par une hypersécrétion tumorale de calcitonine. Il peut sécréter d'autres peptides comme l'ACTH dans 0,7% (13/1640) des cas, à l'origine d'un syndrome de Cushing (para)néoplasique (1).

## Observation :

Un patient de 48 ans est exploré pour diarrhée chronique. Le diagnostic de **CMT** est posé devant une **calcitoninémie à 24140pg/ml** (N< 12), un taux d'ACE à 1219µg/l (N<5) et un **nodule thyroïdien** droit de 11 mm TIRADS-5 s'accompagnant d'une adénopathie paratrachéale droite de 4 cm. Au bilan d'extension, la TEP au FDG décrit un hyper-métabolisme hépatique et ganglionnaire médiastinal, évocateur de **lésions secondaires**. L'étude génétique est en faveur d'une forme sporadique.

A l'examen clinique, on observe des pétéchies, une amyotrophie majeure de la racine des membres avec rétention hydrosodée (**figure 1a**) et hypokaliémie. Le bilan glucocorticoïde montre une perte du cycle nyctéméral du cortisol sans freinage de l'ACTH (**figure 1b**), un taux de cortisol libre urinaire (CLU) à 10 fois la normale (2140µg/24h (20-110)). La normalité de l'IRM hypophysaire, l'absence de freinage du cortisol après prise de dexaméthasone (au freinage fort: cortisol à 26µg/100ml) et l'absence de stimulation de l'ACTH à l'injection de CRF évoquent un **sécrétion tumorale ectopique d'ACTH (et non de CRH)**.



Figure 1a: photographies du patient au diagnostic

Un traitement par **Ketoconazole 200mgx3/j** rapidement associé à la **Metopirone 250mgx3/j** avec supplémentation par **Hydrocortisone** est instauré. En raison d'une paralysie récurrentielle droite, l'exérèse thyroïdienne se limite à une lobo-isthmectomie droite (lobe gauche échographiquement normal) avec curage ganglionnaire. L'examen anatomopathologique décrit 4 foyers de CMT et 4 métastases ganglionnaires (stade PT3(m)N1). Un traitement par **Vandetanib** est débuté en post-opératoire. Le nombre de diarrhées diminue de 8 à 4 /j, la prise du Loperamide se réduit. Le CLU se normalise à 45µg/24h.

À 2 mois, le taux de calcitonine augmente à 31400pg/ml parallèlement à l'évolution tumorale hépatique en scanner et en TEP-FDG (**figure 2**). Une deuxième ligne par Cabozantinib est envisagée dans le cadre de l'essai thérapeutique EXAMINER.

Figure 3: Majoration de l'hypertrophie surrénalienne entre août (a) et octobre (b) 2016

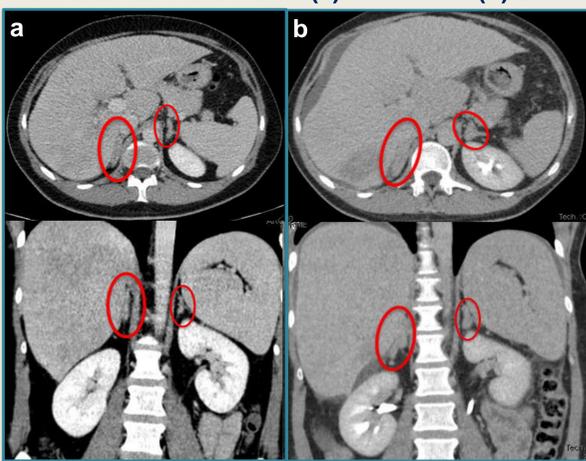
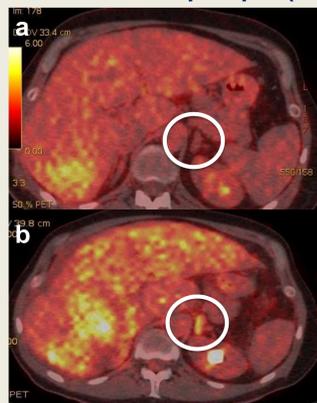


Figure 4: a: Absence de fixation surrénalienne en juin 2016, b: Hypermétabolisme des surrénales hypertrophiées (surrénale G, SUV max: 5.6g/mL) et de l'infiltrat hépatique (SUV max: 8,9g/mL) en TEP-FDG



La progression tumorale s'accompagne d'un rebond de l'hypercortisolisme à 3 mois avec une progression attendue en taille des surrénales, du fait de l'action trophique de l'ACTH (**figure 3**) mais devenant de manière inattendue hypermétaboliques en TEP-FDG (**figure 4**).

Une surrénalectomie bilatérale est proposée pour le contrôle sécrétoire avant mise en place du **Cabozantinib**, mais finalement limitée à l'exérèse de la surrénale gauche en raison de difficultés per-opératoires. Le prélèvement de 10g mesure 65x30x10mm (**figure 5**). L'examen pathologique montre à la fois une hyperplasie corticale diffuse de la surrénale en faveur d'une **stimulation chronique du tissu cortico-surrénalien** et la présence de **localisations métastatiques du CMT (figure 6)**. En immunohistochimie, **ni les cellules tumorales thyroïdiennes, ni les cellules métastatiques surrénaliennes n'expriment l'ACTH (figure 7)**.

Le patient décède à 7 mois du diagnostic de l'évolution tumorale.



Figure 5: Aspect macroscopique de la pièce de surrénalectomie gauche

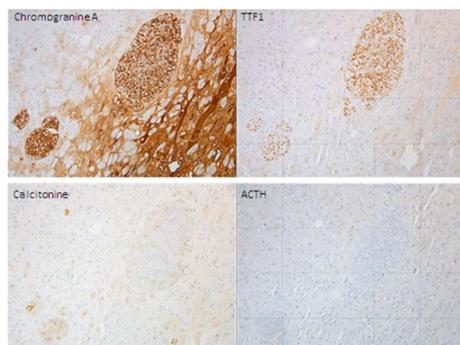


Figure 7: En immunohistochimie absence d'expression d'ACTH par les cellules tumorales surrénaliennes

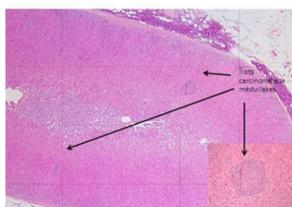


Figure 6: Présence de localisations métastatiques du CMT à l'examen pathologique

Figure 1b: cycle du cortisol et de l'ACTH et cortisol libre urinaire (CLU) au diagnostic

	8h	16h	24h
Cortisol (µg/100ml)	27.6 (9-22)	34.3 (4-12)	30.9 (2-7)
ACTH (pg/ml)	140 (10-50)	145 (10-50)	123 (10-50)
CLU (µg/24h)	2140		

Figure 2a: Evolution de la cortisolémie (µg/100ml) et CLU (µg/24h) sous traitement

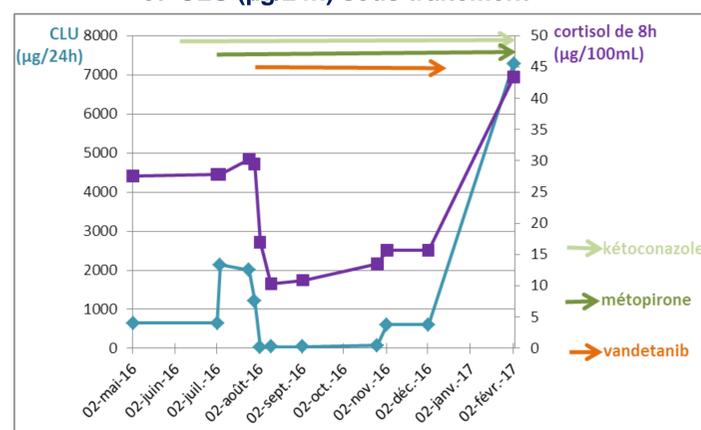


Figure 2b: Evolution du taux de calcitonine (pg/ml) sous traitement



## Discussion:

Ce dossier inspire trois réflexions.

L'hypertrophie surrénalienne du syndrome de Cushing paranéoplasique par sécrétion d'ACTH n'exclut pas la métastase surrénalienne. Les métastases surrénaliennes de CMT sont très rares, on dénombre 4 cas dans la littérature depuis 1995. Elles seraient plus fréquentes chez la femme, et de mauvais pronostic (2).

L'immunomarquage par l'anticorps anti-ACTH au niveau du tissu tumoral est inconstant (1 cas sur 10 (1)) et ne doit pas remettre en cause le diagnostic clinique et biologique de syndrome de Cushing paranéoplasique. Il pourrait s'agir de la sécrétion tumorale d'un précurseur de l'ACTH (résultant d'un clivage aberrant de la POMC) reconnu par le dosage plasmatique d'ACTH mais non reconnu par l'anticorps anti-ACTH actuellement utilisé pour la caractérisation immuno-histochimique. La détection d'ARNm de POMC (hybridation in situ) sur le tissu tumoral pourrait permettre de confirmer la source de production de l'ACTH plasmatique (3,4).

L'évolution péjorative de notre patient est à la fois liée à l'hypercortisolisme et au stade avancé du cancer dans cette présentation particulière.

## Bibliographie:

- (1) Barbosa, thyroid 2005
- (2) Chentli, JCEM 2015
- (3) Kristiansen, Horm Res. 2002
- (4) Sheikh-Ali, Thyroid 2007