

L Moreau-Grangé<sup>1</sup>, T De Nattes<sup>2</sup>, D Vezzosi<sup>3</sup>, J Hadoux<sup>4</sup>, M Hie<sup>5</sup>, D Guerrot<sup>2</sup>, S Grangé<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, CHU de Rouen, France. <sup>2</sup> Service de Néphrologie, CHU de Rouen, France. <sup>3</sup> Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, CHU de Toulouse, France. <sup>4</sup> Service de Médecine Nucléaire et Cancérologie Endocrinienne, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. <sup>5</sup> Service de Médecine Interne, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, France. <sup>6</sup> Service de Réanimation Médicale, CHU de Rouen, France

La microangiopathie thrombotique (MAT) est un syndrome rare caractérisé par une anémie hémolytique mécanique, une thrombocytopenie périphérique et des occlusions micro-vasculaires responsables des défaillances d'organes (reins, cœur, cerveau)

Les principales étiologies sont :

- le purpura thrombotique thrombocytopenique
- le syndrome hémolytique et urémique typique (SHU)
- le SHU atypique primaire chez les patients présentant une anomalie de la voie alterne du complément
- le SHU secondaire à un groupe hétérogène de causes : infections, médicaments, cancers, maladies génétiques et systémiques

Le corticosurréalome malin (CSM) est une tumeur surrénalienne rare et grave. Les syndromes paranéoplasiques ont été très peu décrits dans la littérature.

Nous rapportons 3 cas de MAT associés à un corticosurréalome malin.

### CAS 1 : femme de 41 ans

-Bilan d'asthénie et d'une perte de 10 kg en quelques semaines  
→TDM abdominal : masse surrénalienne G de 13 x 13 x 10 cm de densité hétérogène avec lavage hétérogène et prolongé du produit de contraste, évocatrice d'un corticosurréalome, sans hypersécrétion hormonale associée.

-Hospitalisation pour une insuffisance rénale aiguë (créatininémie à 439 µmol/L, protéinurie à 0,99 g/24h, pas d'anomalie du sédiment urinaire). Pression artérielle normale à 119/70 mmHg, pas de signes extra-rénaux.

- Apparition d'une thrombopénie (67G/L) et d'une anémie hémolytique mécanique (Hb à 7,9g/dL, réticulocytes à 175G/L, présence de schizocytes, LDH à 1058 UI/L, haptoglobine < 0,1 g / L)

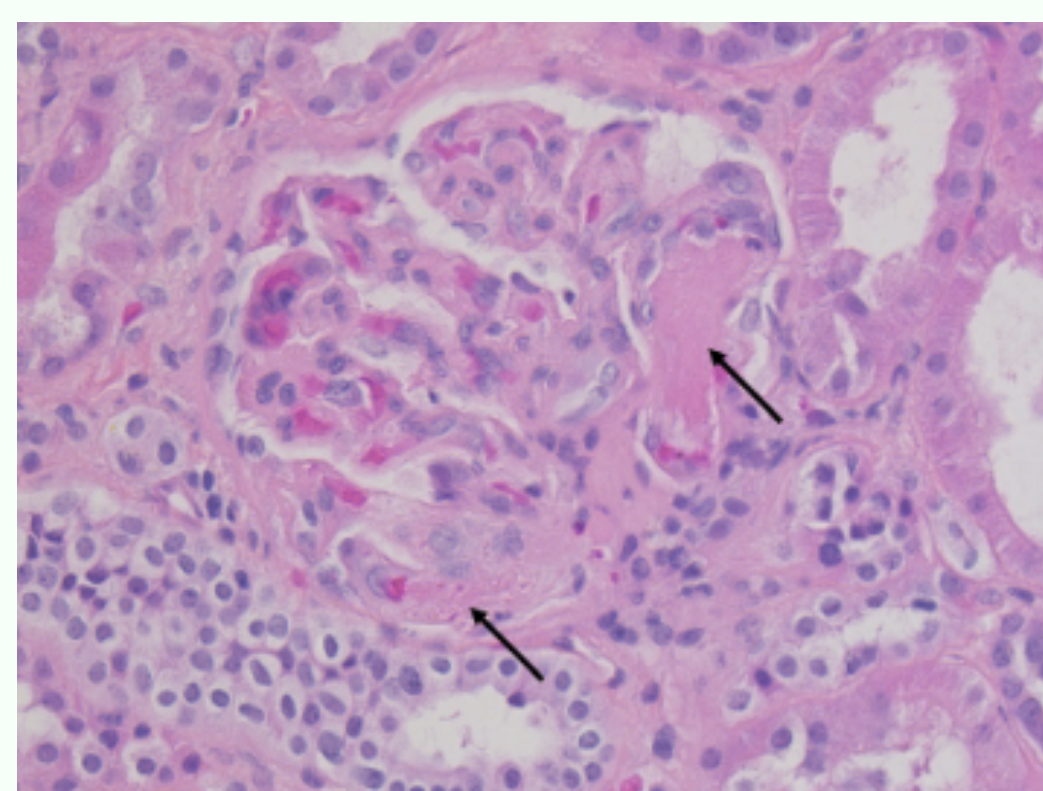
- Pas de diagnostic différentiel pouvant expliquer les cytopénies: facteurs antinucléaires, anticorps antiphospholipides et anticorps spécifiques de la sclérodémie négatifs, activité ADAMTS 13 à 93%, dosages du complément normaux.

→Traitement spécifique de la MAT par des échanges plasmatiques quotidiens (14 au total)

→Début de l'hémodialyse le même jour  
→Surrénalectomie gauche

-Confirmation histologique du CSM, avec score de Weiss à 6/9, Ki67 = 45%, stade III ENSAT.

-Confirmation de la MAT à la biopsie rénale : Vingt-six glomérules observés, dont 11 ischémiques avec des thrombi de fibrine dans les boucles capillaires glomérulaires. Thrombi présents dans les artères interlobulaires, les artérioles et les capillaires glomérulaires avec dépôt de nécrose fibrinoïde. Nécrose tubulaire aiguë modérée avec fibrose interstitielle légère et atrophie tubulaire (Figure).



→Patiente restée dépendante de la dialyse.

→MAT biologique réapparue quelques jours après l'arrêt des échanges plasmatiques.  
→Mitotane débuté malgré le manque de connaissances pharmacocinétiques sur ce traitement chez les patients hémodialysés, avec une concentration plasmatique cible comprise entre 14 et 20 mg/L.

-Apparition de lésions métastatiques 18 mois plus tard, motivant la chimiothérapie par étoposide, doxorubicine et cisplatine. Persistance des stigmates biologiques de MAT.

-Décès de la patiente 24 mois après le diagnostic dans un contexte de pneumonie sévère.

### CAS 2 : femme de 23 ans

-Diagnostic de CSM droit en 2014 traité par surrénalectomie et mitotane.  
-Apparition de métastases cérébrales, hépatiques, pulmonaires et osseuses ayant nécessité des cures de chimiothérapies (cisplatine, lenvatinib et gemcitabine).

-En octobre 2018 : tamponnade cardiaque liée au virus de la grippe B. Pas d'étiologie paranéoplasique de l'épanchement péricardique retrouvée, fonction rénale normale (créatininémie à 99µmol/l), pas de signe de MAT.

-Deux semaines plus tard : apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec créatininémie à 200 µmol/l, anémie (Hb 8 g/dl), thrombopénie à 25 G/l.

-Deux semaines plus tard : nouvelle tamponnade cardiaque. Mise en évidence d'une MAT avec haptoglobine < 0,1 g/l, schizocytes, LDH élevées (703 UI/L), majoration de la créatininémie à 429 µmol/l

-Suspicion de MAT liée à la gemcitabine  
→Echanges plasmatiques quotidiens (x 14)  
→Pas de critère d'hémodialyse

-Amélioration, suite aux échanges plasmatiques, de la numération plaquettaire et des LDH (422 UI/L). Persistance des schizocytes, de l'haptoglobine indétectable et de l'insuffisance rénale.

-Réapparition de la thrombocytopenie à l'arrêt des échanges plasmatiques : décision d'un traitement bloquant l'étape finale de la voie alterne du complément, l'eculizumab (décembre 2018).

-TDM thoracique après la 2<sup>ème</sup> cure d'eculizumab : nouvelles métastases pulmonaires → Reprise de la chimiothérapie et arrêt de l'eculizumab devant la persistance du syndrome de MAT

### CAS 3 : femme de 81 ans

- Antécédents de rhumatisme articulaire et de cardiopathie ischémique  
- Hospitalisée suite à la découverte d'une anémie hémolytique (Hb = 9,8 g/dL, haptoglobine <0,1 g/l et présence de schizocytes) et d'une thrombopénie (à 99 G/l) s'aggravant depuis un mois.  
- Myélogramme : confirmation de l'origine périphérique de la bicytopénie, test de Coombs négatif → diagnostic de MAT.

- TDM abdominal: Masse surrénalienne gauche partiellement calcifiée de 14 cm, sans hypersécrétion hormonale associée.

→ Surrénalectomie gauche avec néphrectomie et splénectomie concomitantes.  
→ Confirmation histologique d'un CSM avec score de Weiss à 5/9, Ki 67 à 40%, ENSAT stade II. Le lendemain,

→ Amélioration de la bicytopénie le lendemain de l'intervention, et disparition de l'hémolyse. Pas de récurrence de cytopénie au cours des 2 années de suivi.

Les MAT associées au cancer sont rares et de mauvais pronostic. La plupart de ces MAT compliquent des adénocarcinomes métastatiques d'origine gastrique, mammaire, prostatique et pulmonaire (fréquence décroissante). Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu sont peu clairs (cellules tumorales obstruant la microcirculation, activation de la coagulation par la mucine?).

Les MAT secondaires aux tumeurs malignes endocriniennes sont exceptionnelles et principalement rapportées avec les phéochromocytomes. L'hypertension artérielle sévère est l'explication la plus probable de la MAT dans cette situation.

Nous décrivons la première série de 3 cas de MAT associées à un corticosurréalome malin. L'évolution de ces patients suggère que la MAT pourrait être liée à la sécrétion d'un facteur circulant de haut poids moléculaire (disparition de la MAT après surrénalectomie sans tumeur résiduelle dans le cas 3, amélioration partielle au cours des échanges plasmatiques) par le CSM, qui aurait une toxicité endothéliale.

La persistance du syndrome de MAT à l'arrêt des échanges plasmatiques doit faire rechercher la persistance du processus tumoral. Les échanges plasmatiques pourraient constituer un traitement d'attente avant la tumorectomie, si possible, totale. Le pronostic rénal de ces patients semble sombre malgré le traitement du cancer et de la MAT