

Maladie de Cushing et transition

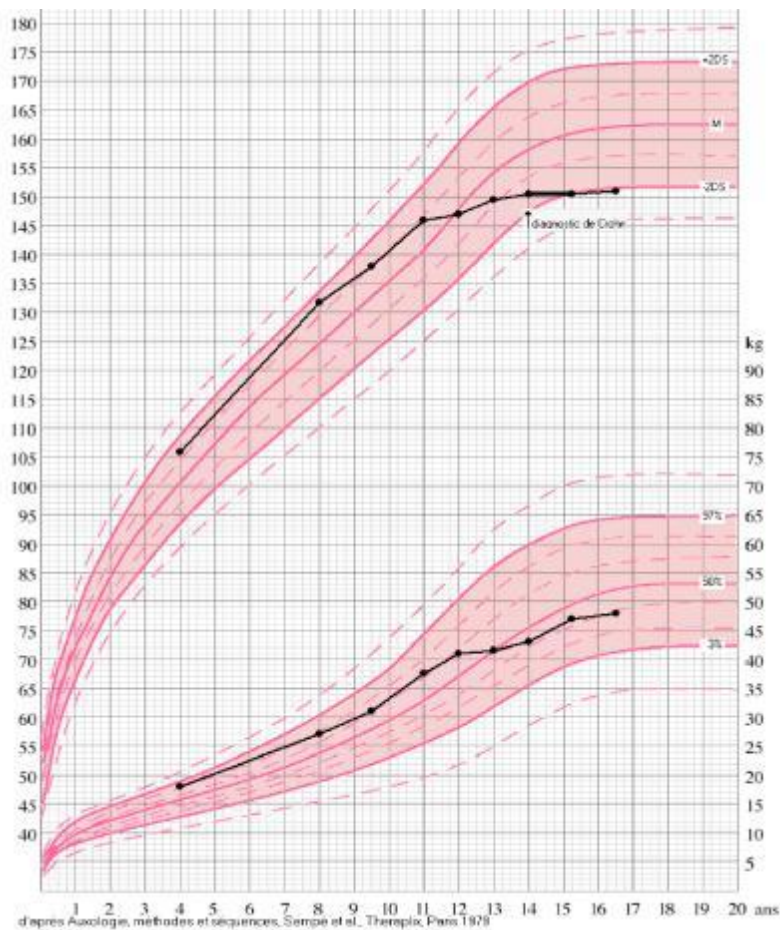
Dr Laurence Guignat
laurence.guignat@cch.aphp.fr

Centre de référence
des pathologies de la surrénale
Hôpital Cochin
75014 Paris

Dr Agnès Linglart
agnes.linglart@bct.aphp.fr

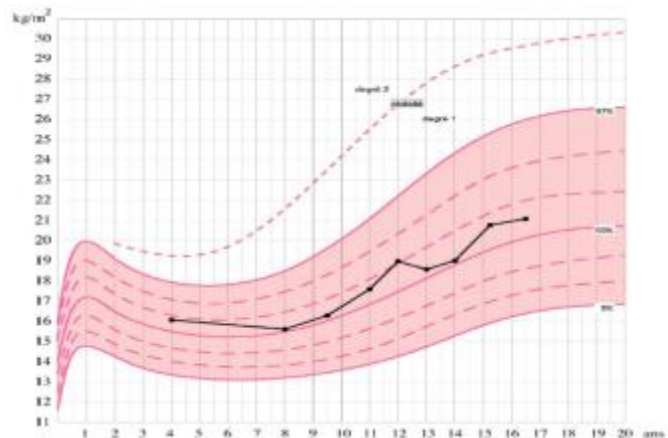
Endocrino-pédiatrie
Hôpital Bicêtre

1. Particularités du diagnostic de la maladie de Cushing à l'adolescence
2. Puberté
3. Croissance
4. Contraception



Aurelia, 16.5 ans, consulte pour avis sur sa taille

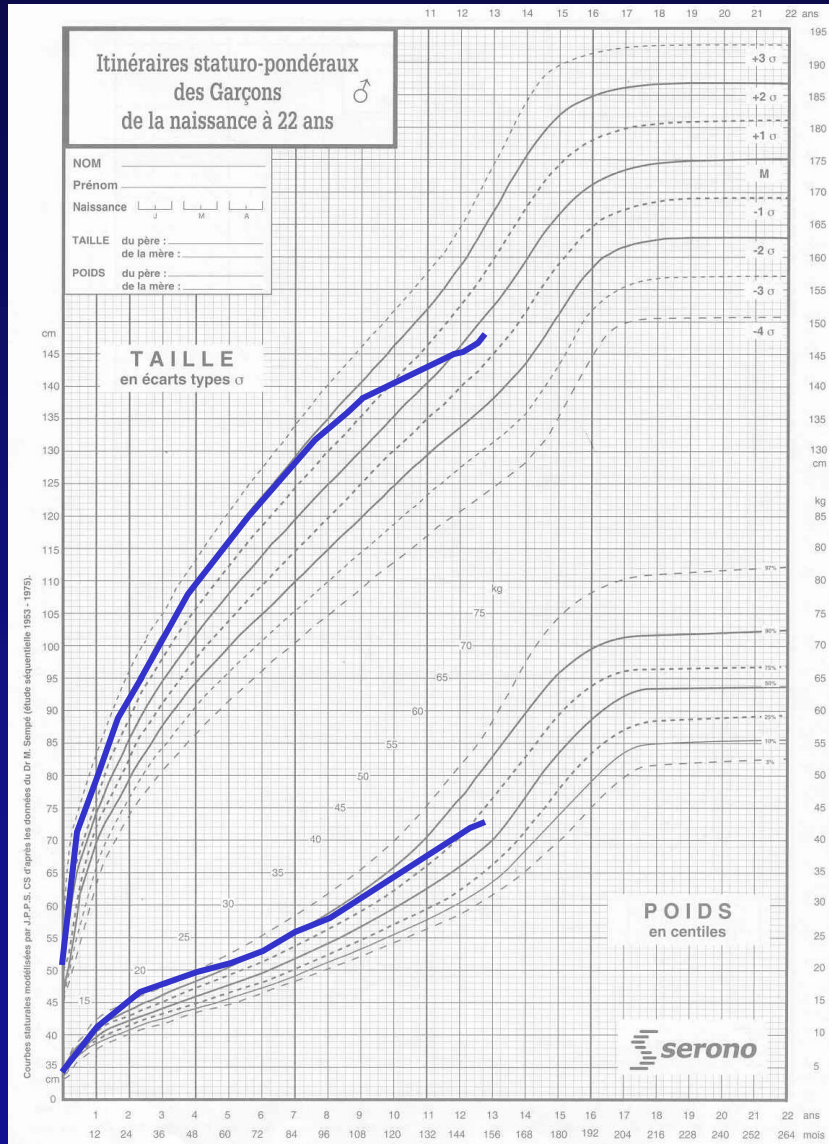
- Aménorrhée primaire
- Acné
- Age osseux: 15 ans



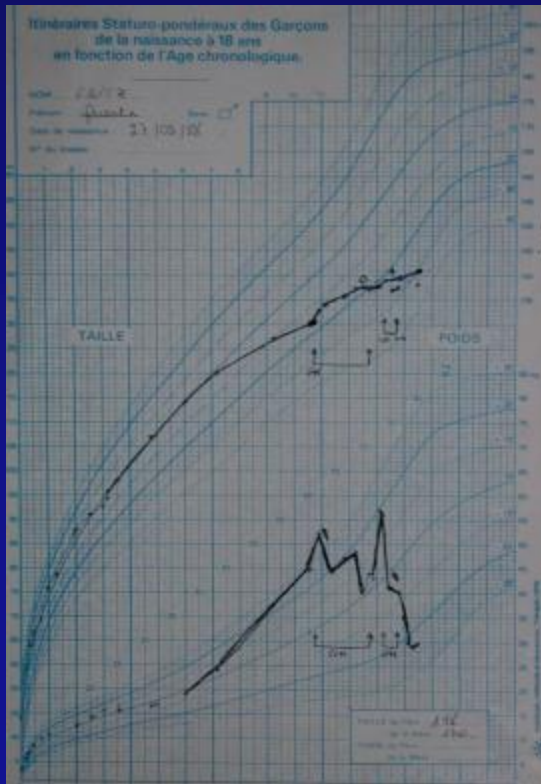
Difficultés diagnostiques

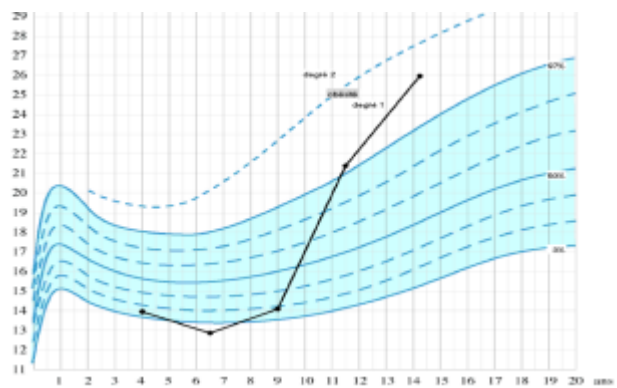
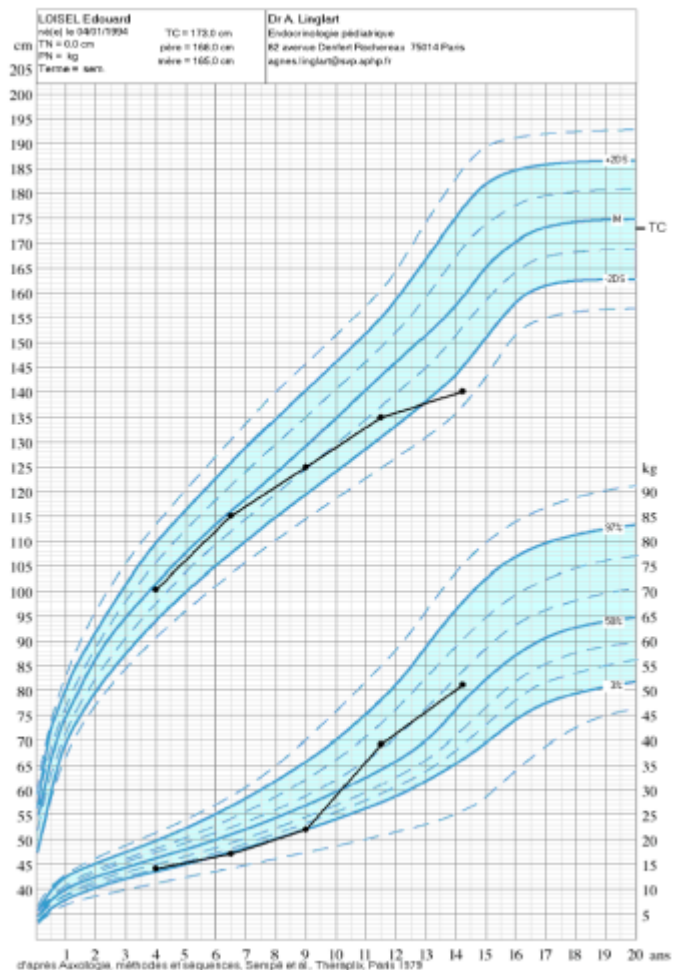
		Nb de patients	Age au diagnostic (années)	Durée des symptômes (années)	Retard statural	Surpoids	Retard pubertaire ou aménorrhée
Magiakou et al.	1994	50	14	3	83%	90%	-
Dyer et al.	1994	36	<16		58%		5 (14%)
Leinung et al.	1995	22	15,5	0.4 - 10	-	-	-
Devoe et al.	1997	42	13.1	2.2	84%	92%	60%
Mathivon et al.	1997	20	12,1	3	90%	75%	-
Lebrethon et al.	2000	10	12.9	>2 ans	40%	80%	-
Savage et al.	2001	17	13	2.8	71%	100%	pseudo-puberté précoce
Storr et al.	2005	25	12,5	2.3	-	-	-
Leong et al.	2007	14					
Batista et al.	2007	105	12	-	-	85%	-
SVP	2009	28	12,3	3,03 (0,7-7)	55%	68%	15/16

Difficultés diagnostiques



Régime restrictif

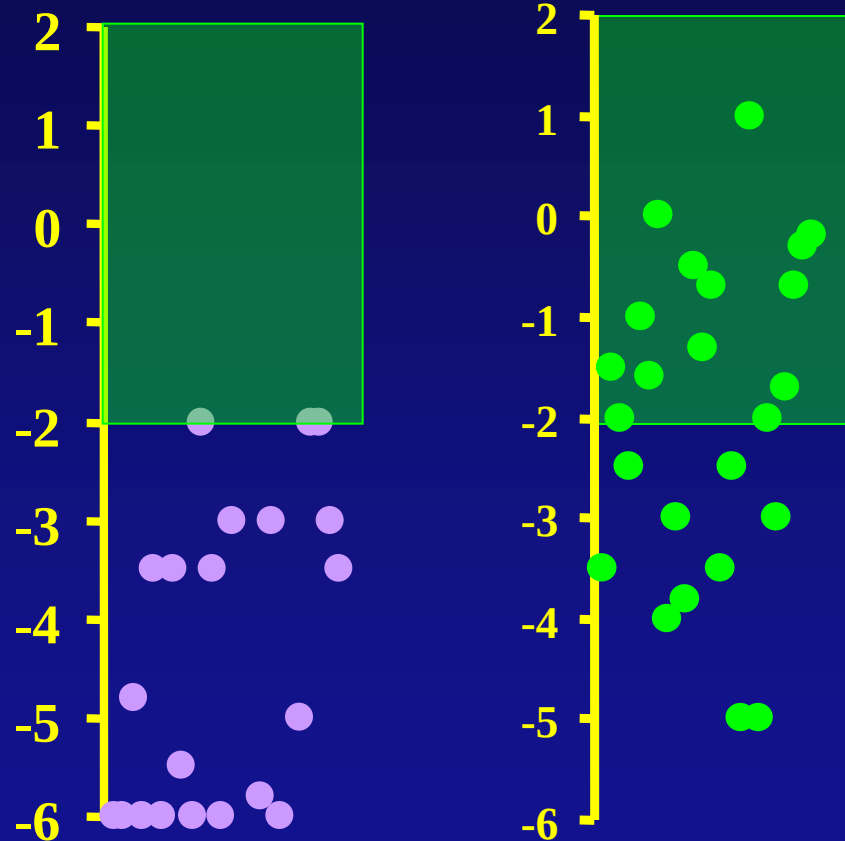




Difficultés diagnostiques

		Nb de patients	Age au diagnostic (années)	Durée des symptômes (années)	Retard statural	Surpoids	Retard pubertaire ou aménorrhée
Magiakou et al.	1994	50	14	3	83%	90%	-
Dyer et al.	1994	36	<16		58%		5 (14%)
Leinung et al.	1995	22	15,5	0.4 - 10	-	-	-
Devoe et al.	1997	42	13.1	2.2	84%	92%	60%
Mathivon et al.	1997	20	12,1	3	90%	75%	-
Lebrethon et al.	2000	10	12.9	>2 ans	40%	80%	-
Savage et al.	2001	17	13	2.8	71%	100%	pseudo-puberté précoce
Storr et al.	2005	25	12,5	2.3	-	-	-
Leong et al.	2007	14					
Batista et al.	2007	105	12	-	-	85%	-
SVP	2007	27	12,3	3,03 (0,7-7)	50%	66%	14/15

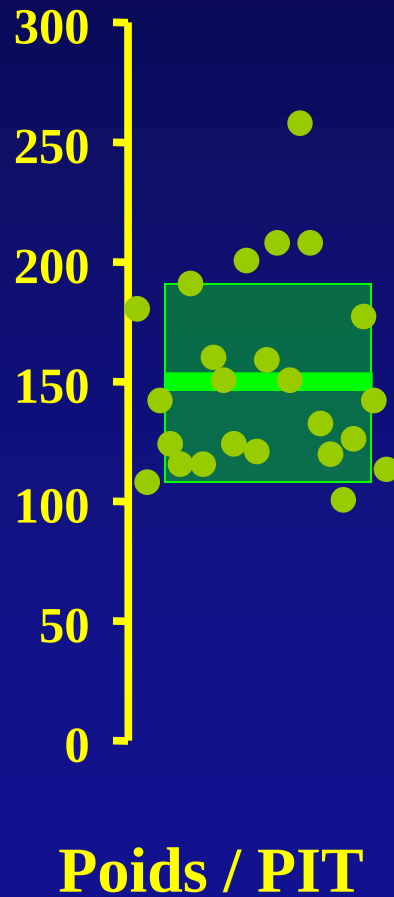
Difficultés diagnostiques



Vitesse de croissance (DS)

Taille (DS)

Difficultés diagnostiques



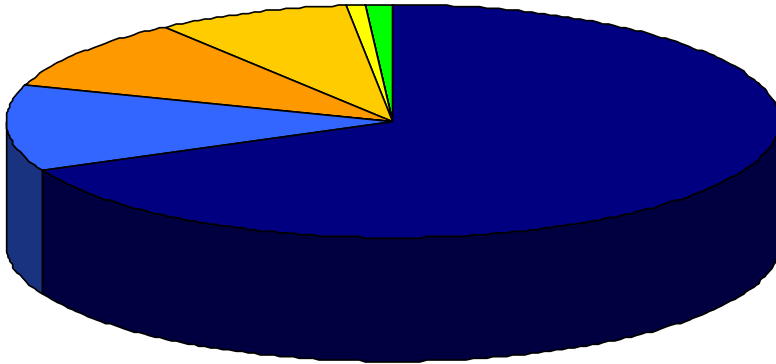
Difficultés diagnostiques

Série SVP, 28 patients

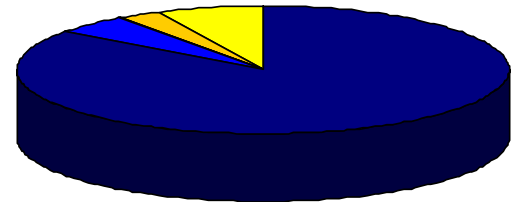
-  Vitesse de croissance: 100 % n=28
- Surpoids: 68 % n=28
- Retard pubertaire, aménorrhée 15/16 n=16
- Signes cutanés: 28 % n=28
- Tb thymiques 80%, aspecifiques

Diagnostic de la maladie de cushing

Syndrome de Cushing, Orth et al.
630 patients



Syndrome de Cushing, Magiakou
et al.
59 patients



- Très grande majorité de syndrome de Cushing ACTH-dépendants
- La démarche diagnostique est la même que chez l'adulte

CLINICAL STUDY

Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease

H L Storr¹, K I Alexandraki², L Martin¹, A M Isidori², G A Kaltsas², J P Monson², G M Besser², M Matson³, J Evanson³, F Afshar⁴, I Sabin⁴, M O Savage^{1,*} and A B Grossman^{2,*}

Departments of ¹Paediatric Endocrinology, ²Endocrinology, ³Radiology and ⁴Neurosurgery, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London EC1A 7BE, UK

- 41 enfants, âge moyen 12.3+/-3.5 ans [5.7-17.8] versus 183 adultes, âge moyen 40+/-13 ans [18.0-95.0]
- Spécificités :
 - Prédominance masculine (63%) versus 21% chez les adultes
 - Clinique :
 - Cassure de la courbe de croissance
 - Prise de poids quasi-constante versus 65% chez les adultes
 - Fatigue et labilité émotionnelle/dépression + fréquente
 - HTA moins fréquente
 - Biologie : augmentation du cortisol sérique/CRH plus franche (105% versus 54% en moyenne)
 - IRM : normale ou microadénome, seulement 2 % de macroadénomes versus 15% chez adultes

Cushing ACTH dépendant, les causes

TABLE 1. Tumor types, imaging, treatment, and outcome

Case no.	Age (yr)	Year at diagnosis	Sex	EAS tumors	Imaging studies	Treatment	Outcome
1	16	2005	M	2 Typical BC (3 and 12 mm), 1 LNM, pleural infiltration	CT—, SRS—, FDG+, F-DOPA+; severe bronchiectasis impeding CT	KC followed by surgery	Alive after 3 yr of follow-up; no recurrence
2	19	1996	F	Typical BC (28 mm), 1 LNM	CT+, SRS+	MTP followed by surgery	Alive after 14 yr of follow-up; recurrence 8 and 14 yr after initial surgery
3	15	1995	M	Typical BC (25 mm), LNM	CT—, SRS+, MRI+; SRS detected EAS tumor overlooked on initial CT	Surgery	Alive after 4 yr of follow-up
4	17	1995	F	Typical BC* (8 mm), LNM	CT+, SRS—; first surgery at age 14*	KC + mitotane, followed by surgery	Alive after 16 yr of follow-up;
5	18	1988	M	Atypical BC (20 mm), no metastasis	CT—; occult tumor identified using MRI after 4 yr	KC + mitotal bilateral adrenalectomy; surgery when tumor identified	recurrence
6	19	2007	F	Typical carcinoid tumor in 2 lymph nodes (4 and 10 mm)	CT—, SRS +; SRS detected EAS tumor overlooked on initial CT	KC + MTP + mitotane, followed by surgery	Alive after 3 yr of follow-up; no recurrence
7	17	1985	F	Thymic endocrine carcinoma with large cells (35 mm), LNM, local infiltration	CT+	Surgery + RXT, then mitotane + chemotherapy when recurrence	Recurrence with pleural and pericardial infiltration after 3 yr; death after 4 yr of follow-up
8	15	2007	F	Pleural Ewing's sarcoma (280 mm); no metastasis	CT+	Cabergoline + chemotherapy, followed by surgery	Alive after 2 yr of follow-up
9	17	2005	F	Nested stromal epithelial tumor of the liver (132 mm); no metastasis	CT+, FDG+, SRS—	Surgery	Alive after 4 yr of follow-up; no recurrence
10	20	2000	M	Atypical thymic carcinoid (size ND), 1 LNM	CT—, SRS—; occult tumor identified using CT after 3 months	KC + bilateral adrenalectomy; surgery when tumor identified	No recurrence after 9 yr of follow-up

More et al.
Cushing ectopique
Chez les adolescents

Cushing ACTH dépendant, les causes

AIP, le gene de susceptibilité aux adenomes hypophysaires

Chanson et coll.

443 adenomes, 16 mutations AIP, 3 adenomes ACTH dépendants (13-21 et 31 ans)

Gène impliqué dans 3 -4% des adenomes GH (sujets jeunes)

Proteine-proteine interaction

Suppresseur de tumeur??

1ère étape

Suspicion clinique

corticoïdes de synthèse ?

cortisolurie / 24h 2 à 3 recueils
et/ou
cortisolémie et/ou cortisol salivaire 8 h / DEX 1mg 0h
et/ou
Cortisol salivaire coucher 2 à 3 recueils

1ère étape

Suspicion clinique

corticoïdes de synthèse ?

cortisolurie / 24h 2 à 3 recueils
et/ou
cortisolémie et/ou cortisol salivaire 8 h / DEX 1mg 0h
et/ou
Cortisol salivaire coucher 2 à 3 recueils

Résultats Normaux :
Pas de Cushing ou Cushing intermittent ?
Répéter examens 3 à 6 mois après

1ère étape

Suspicion clinique

corticoïdes de synthèse ?

cortisolurie / 24h 2 à 3 recueils
et/ou
cortisolémie et/ou cortisol salivaire 8 h / DEX 1mg 0h
et/ou
Cortisol salivaire coucher 2 à 3 recueils

➤ cortisolurie / 24h
et/ou
➤ F > 18 ng/ml (50 nmol/l) et/ou F salive 8h / DEX 1mg 0h
et/ou
➤ F salive coucher

2ème étape

2^{ème} étape

Confirmation:
Éliminer pseudoCushing
Éliminer pb « technique »



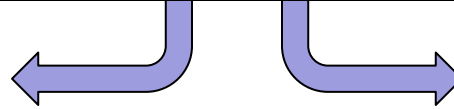
Répétition tests 1^{ère} ligne
DEX 2 mg/j x 2 jours
cycle nycthéméral F et/ou F salive
test Minirin
test DEX- CRH
voire test CRH

3ème étape

ACTH 2 valeurs
+/- test CRH
test freinage fort à la dexaméthasone
scanner surrénalien

ACTH dépendant

ACTH indépendant



3ème étape

ACTH 2 valeurs
+/- test CRH
test freinage fort à dexaméthasone
scanner surrénalien

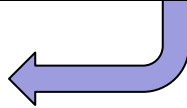
ACTH dépendant

Au moins 1 valeur
> 15 - 20 pg/ml (3,3 -
4,4 pmol/l)

3ème étape

ACTH 2 valeurs
+/- test CRH
test freinage fort à la dexaméthasone
scanner surrénalien

ACTH dépendant



	MC	SEA
Test freinage fort	+	-
Test CRH	+	-
Test desmopressine	+	-
Marqueurs tumoraux	-	Parfois +
IRM hypophysaire	+50- 70%	incidentalomes
TDM CTAP	-	Parfois +
scintigraphies	-	Parfois +
CRSPT	Gradient	

3^{ème} étape

ACTH 2 valeurs
+/- test CRH
test freinage fort à la dex
scanner surrénalien

2 valeurs
< 5 - 10 pg/ml (1,1 -
2,2 pmol/l)

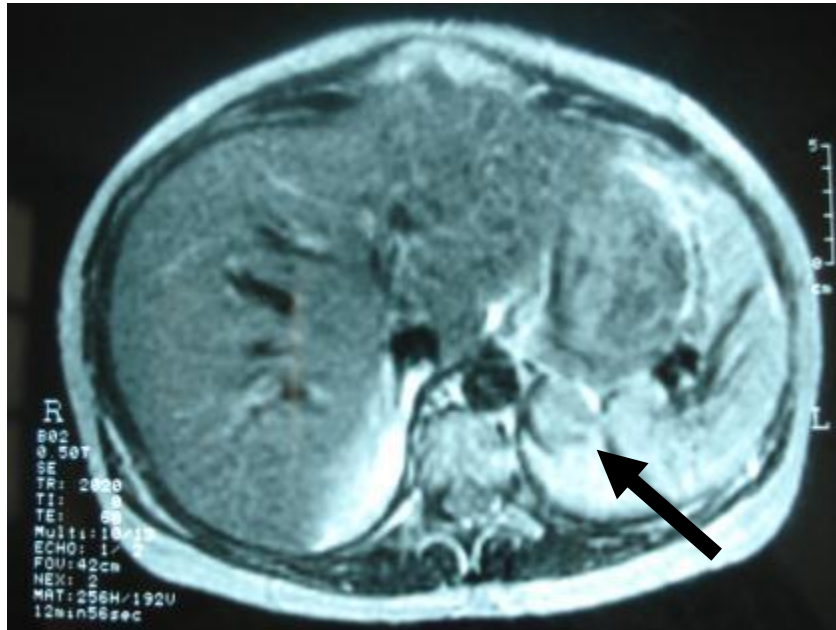
ACTH indépendant

Adénome corticosurrénalien:
hypercortisolisme pur,
image typique (TDM+/-IRM)

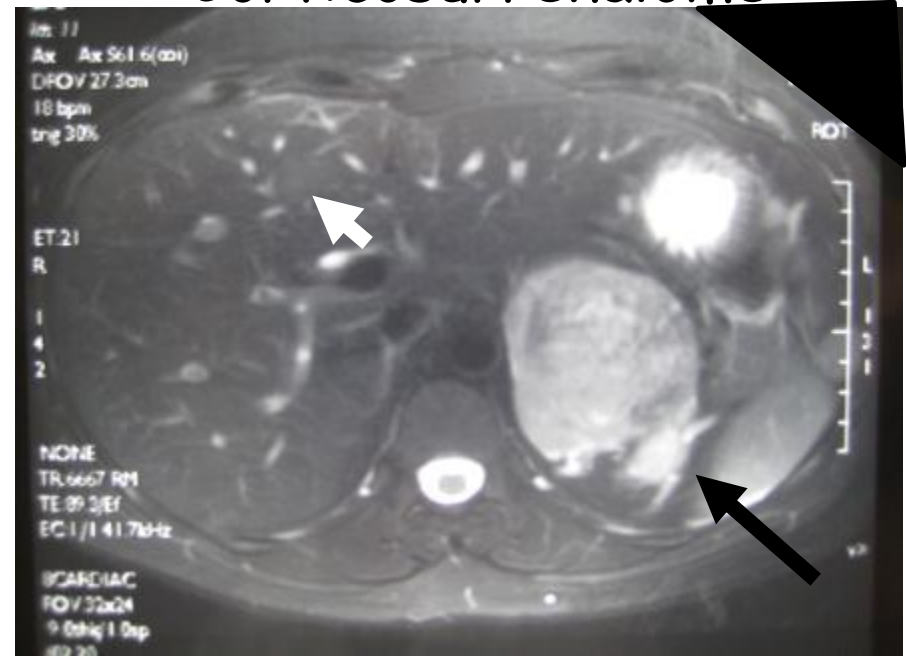
Corticosurrénalome:
hyperandrogénie associée,
Image suspecte (TDM+/-IRM),
pouvant fixer au PET-scan FDG

AIMAH :
Récepteurs illégitimes,
Syndrome de McCune-Albright
Dysplasie micronodulaire :
Surrénales normales au TDM
Signes associés complexe Carney
Étude génétique

Adénome corticosurrénalien



Corticosurrénalome



Hyperplasie macronodulaire

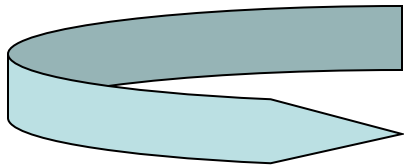


Dysplasie micronodulaire



Traitement, quels objectifs et quelles options?

1. Reprise de la croissance
2. Développement pubertaire
3. Long terme: masse osseuse, syndrome métabolique, capacité de reproduction



Contrôle de la sécrétion cortisolique

CTS, premier traitement

Foch, n=57

Rémission immédiate
74%

Récidive (3 ans)
17%

Rémission (7 ans)
57%



Traitement médical

Echec
Récidive

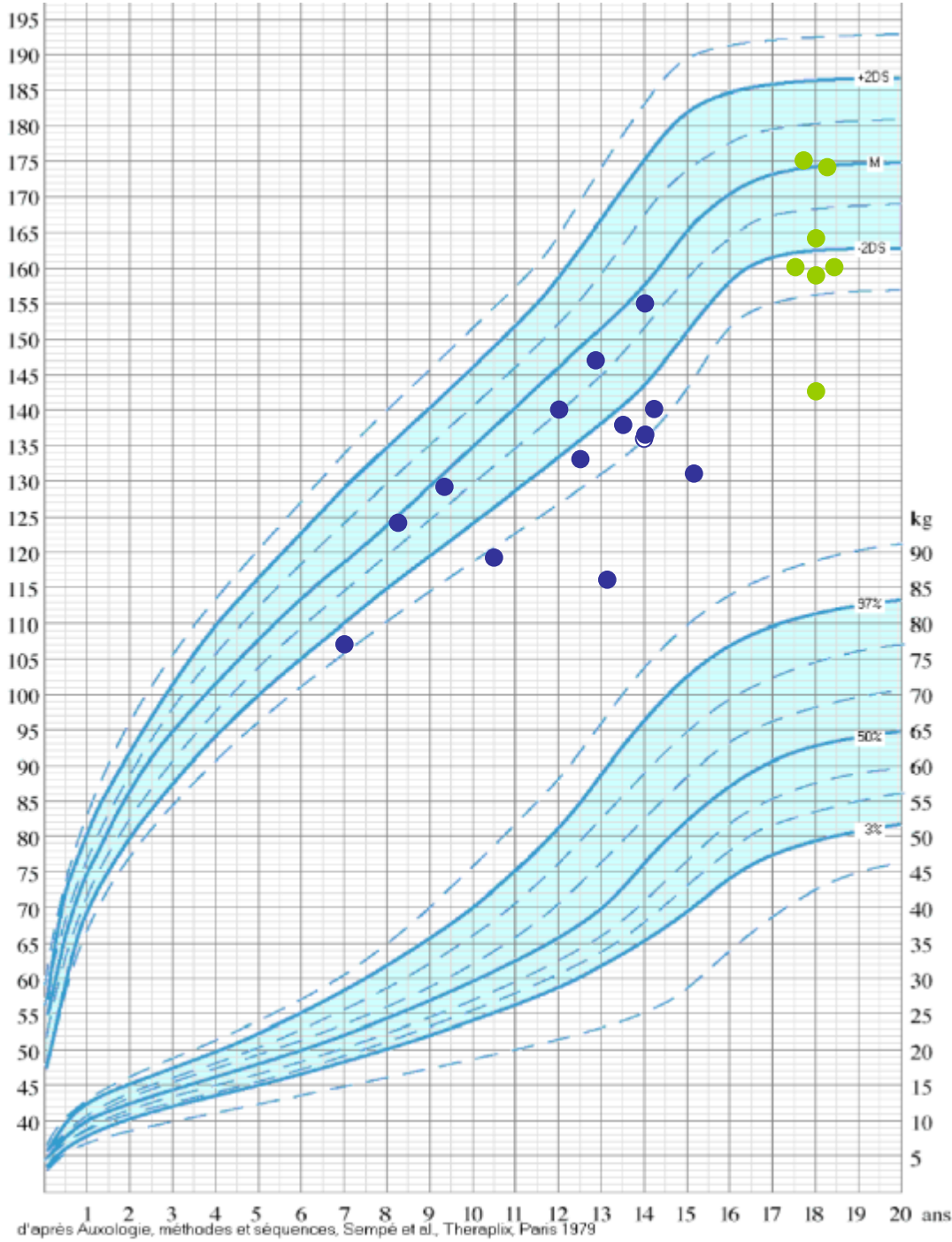
⇒ d'emblée quand le
microadénome n'est pas visible

Ketoconazole 600 à 1200 mg/j

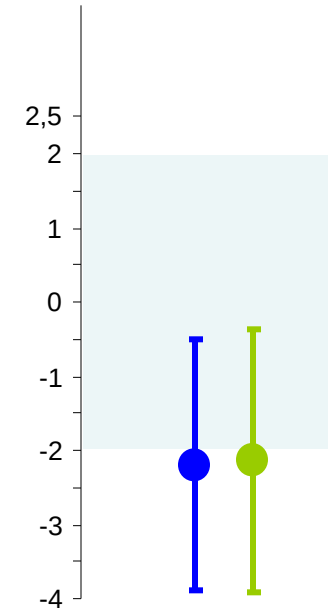
- Hépatite cytolytique
- Échappement
- Durée moyenne de trt: 1.2 ans

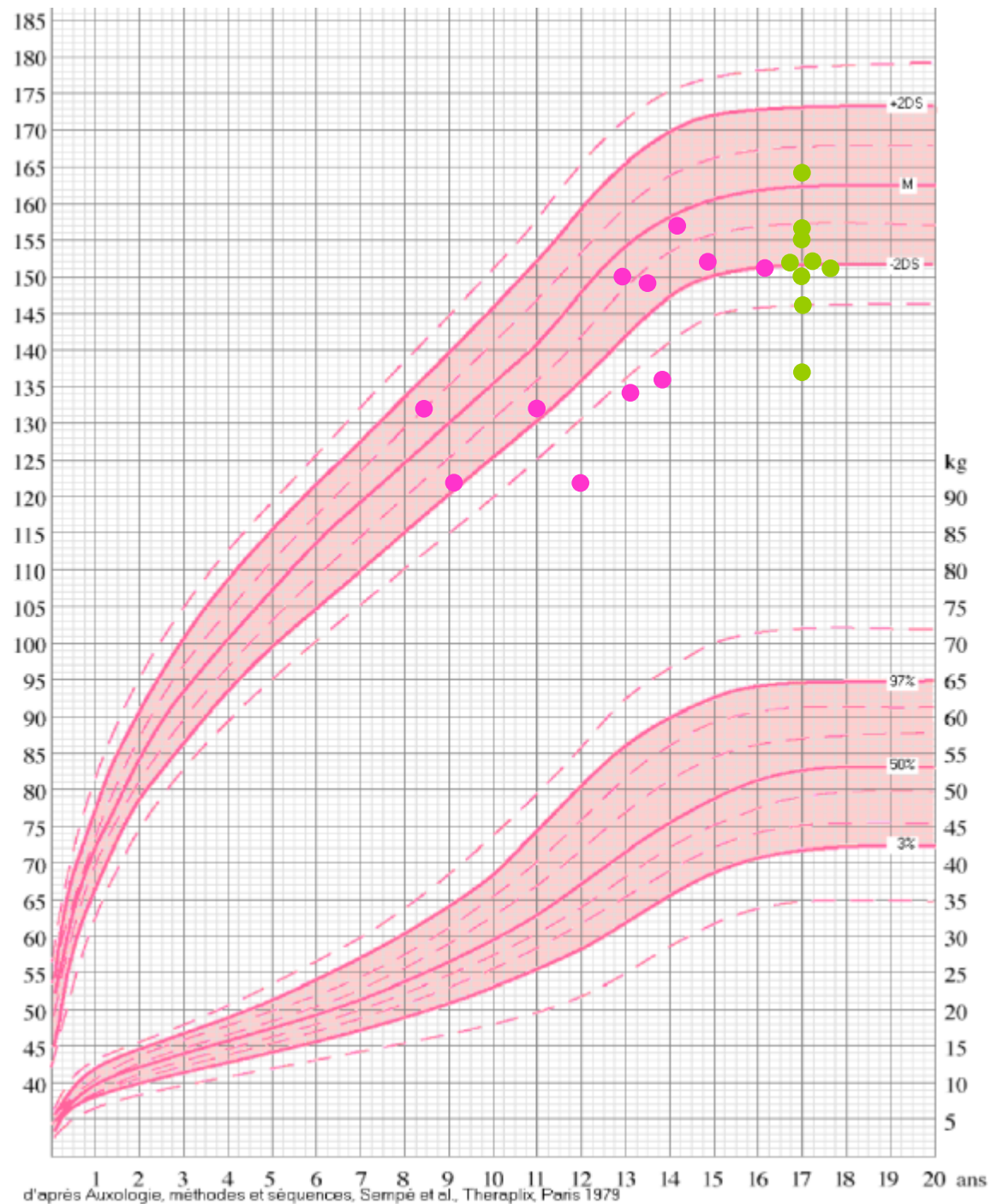
Op' ddd (Lysodren) 2 à 6cp/jour

- Tb digestifs
- Tb neuropsych (⤵ performances scolaires)
- Utiliser la dose maximale tolérable
- Insuffisance surrénale
- Surveillance IRM

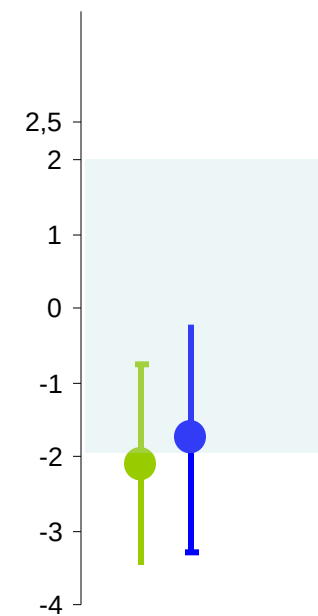


- Avant traitement
- Tailles finales





- Avant traitement
- Tailles finales

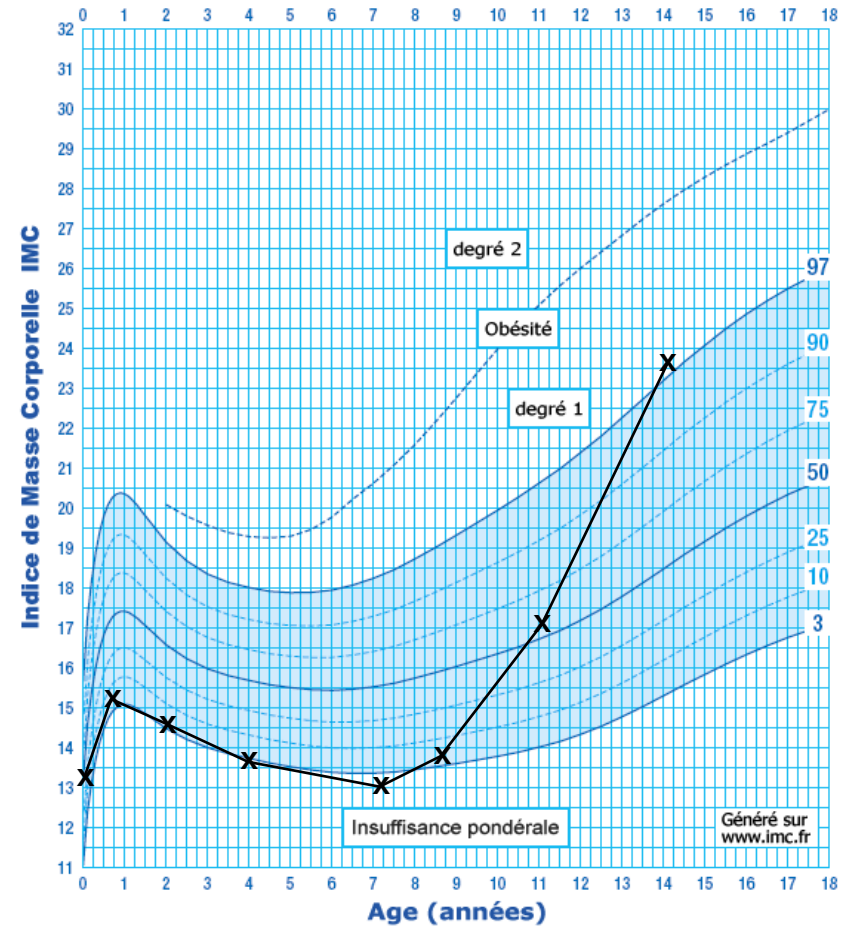
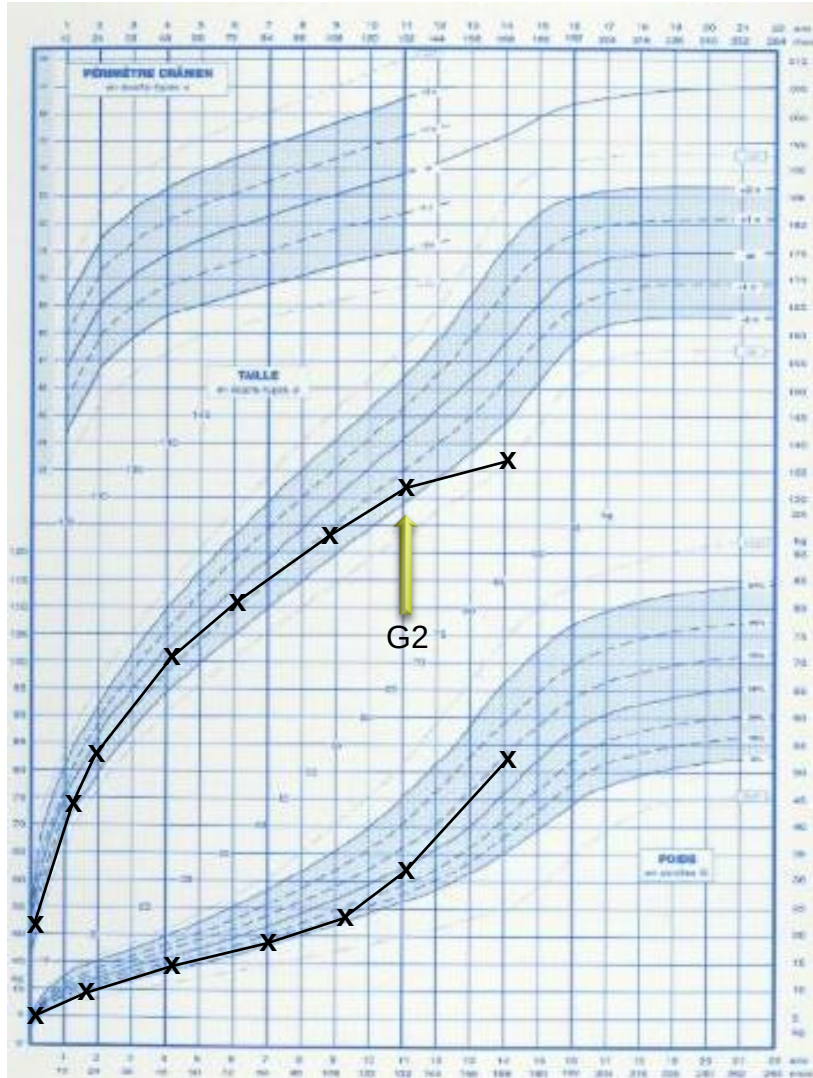


Croissance pubertaire et Cushing

- Le traitement permet la reprise de la croissance
- Mais pas de rattrapage
- Maturation osseuse par les androgènes surrénaliens avant le diagnostic
- Développement pubertaire dès la normalisation de la sécrétion de cortisol

- Associer de l' hormone de croissance même en l' absence de déficit (fin de puberté, maturation osseuse déjà bien avancée)
- Discussion freinage pubertaire (GnRHa)
- OP' ddd
- Inhibiteurs de l' aromatase?

Consulte pour retard statural et pubertaire



IRM hypophysaire

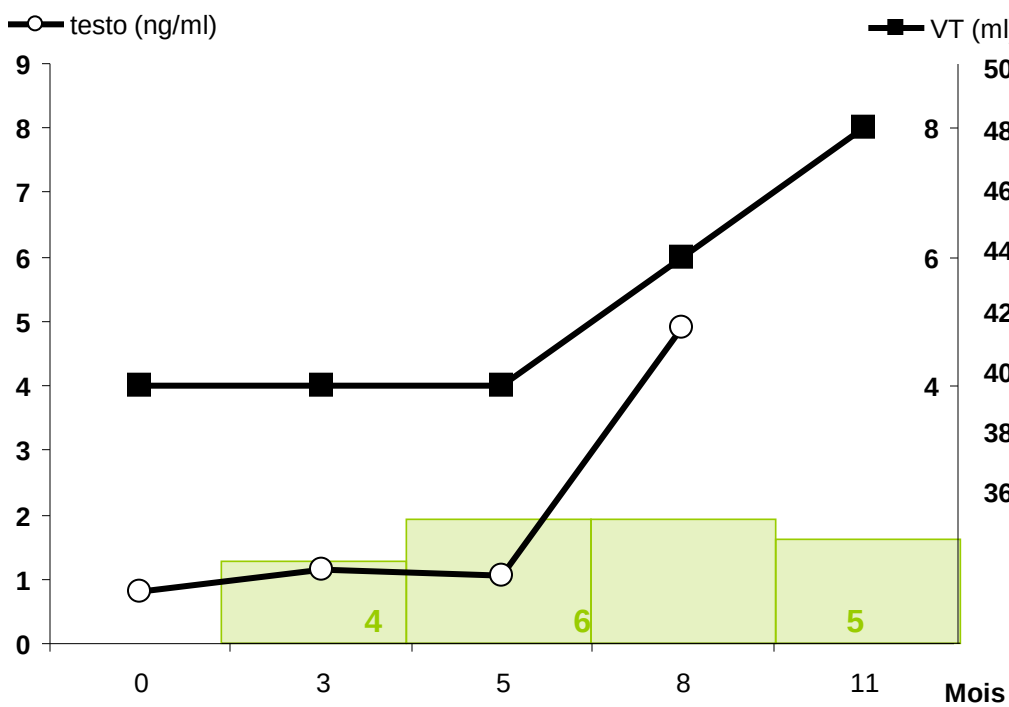


Hypercorticisme ACTH-dépendant évident

Cortisol libre urinaire	377 µg/24h
Cortisolémie à minuit	22,7 µg/dl
ACTH	77 pg/ml
Test au CRH	Pic d'ACTH 147 pg/ml

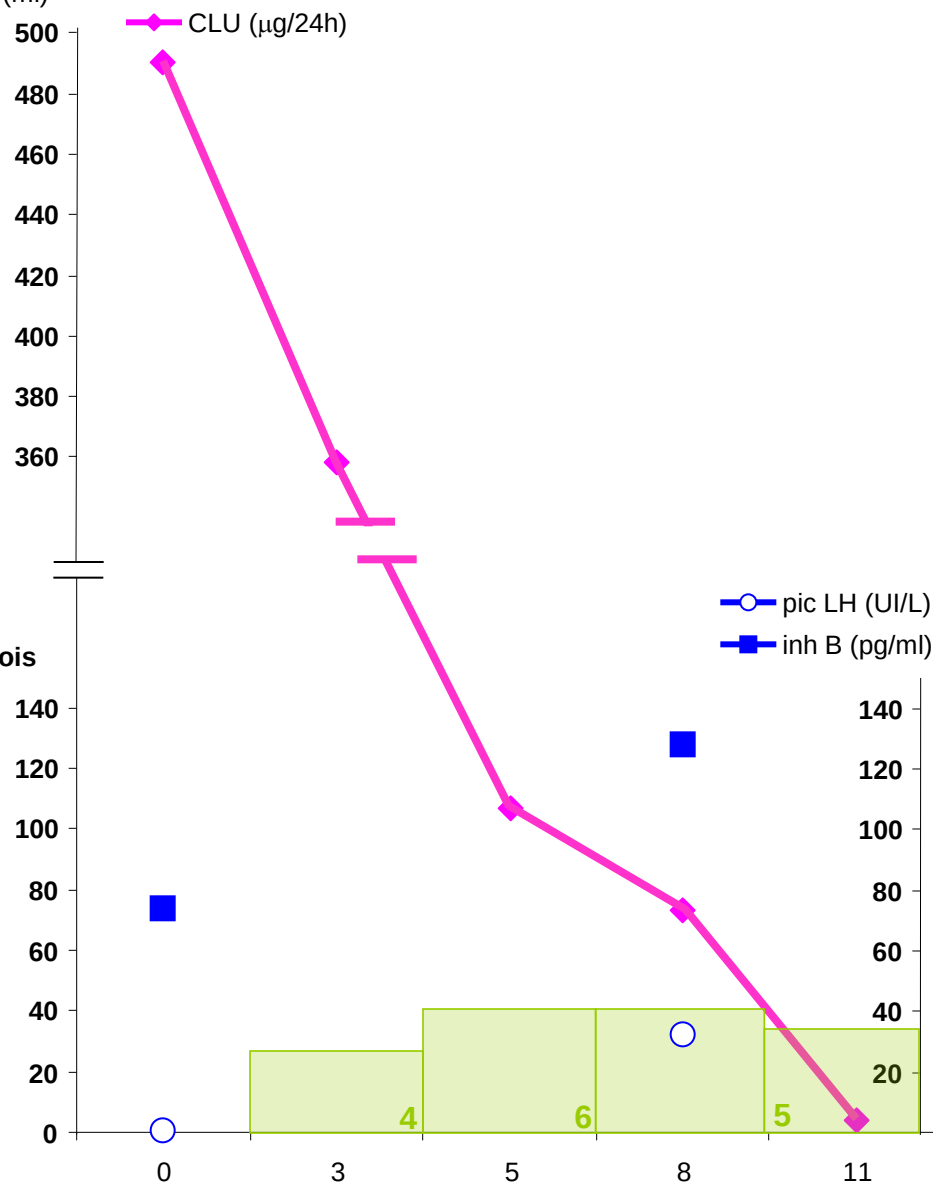
- ▶ Pas d'image nette à l'IRM
 - ▶ Etat général relativement conservé
- ➔ Décision de traitement médical de première intention



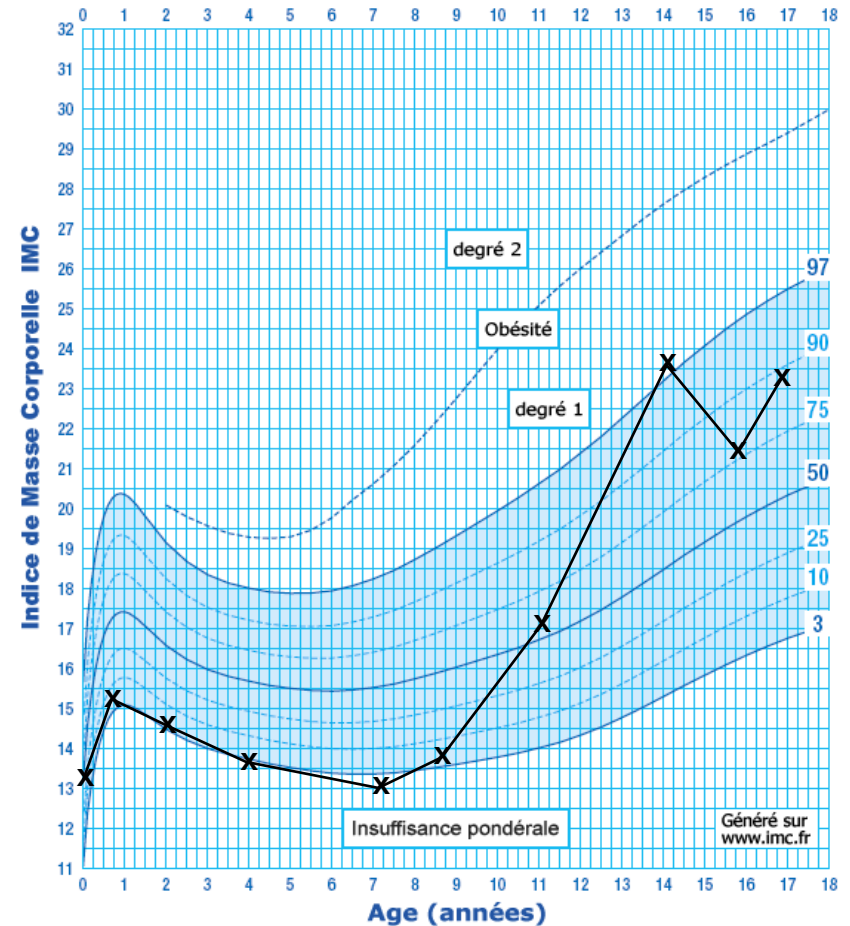
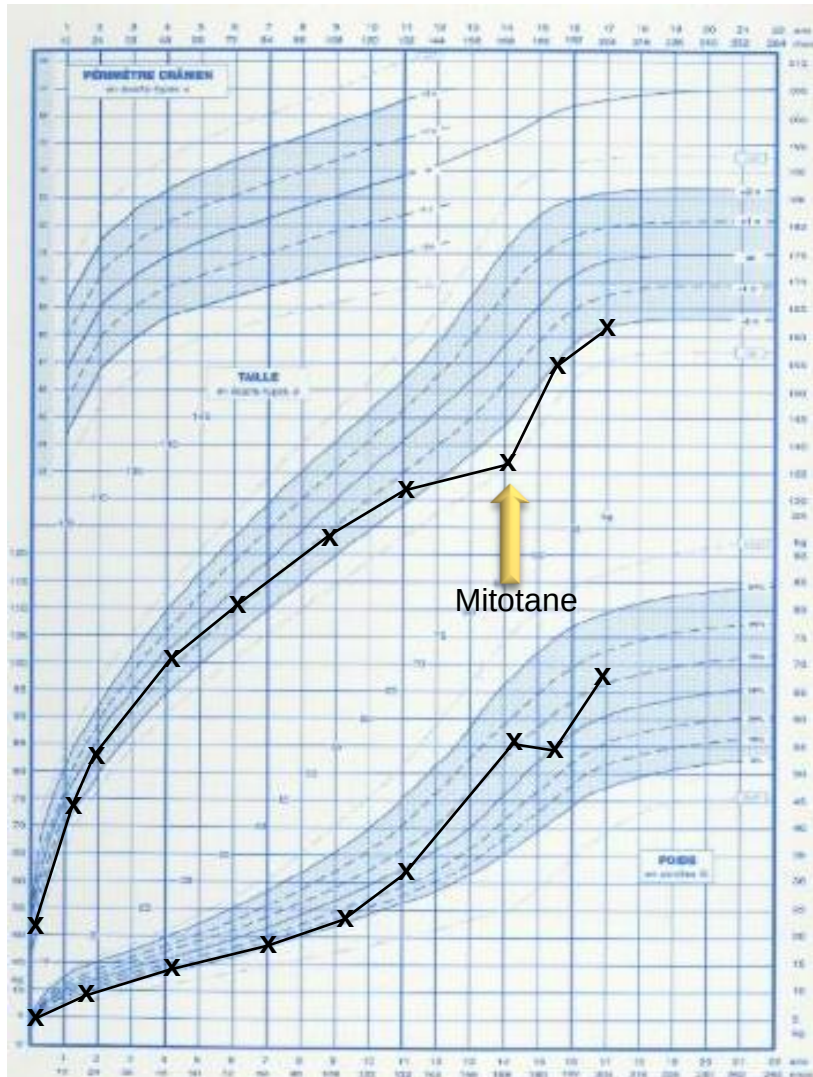


Lysodren cp

Evolution de la puberté - ♂

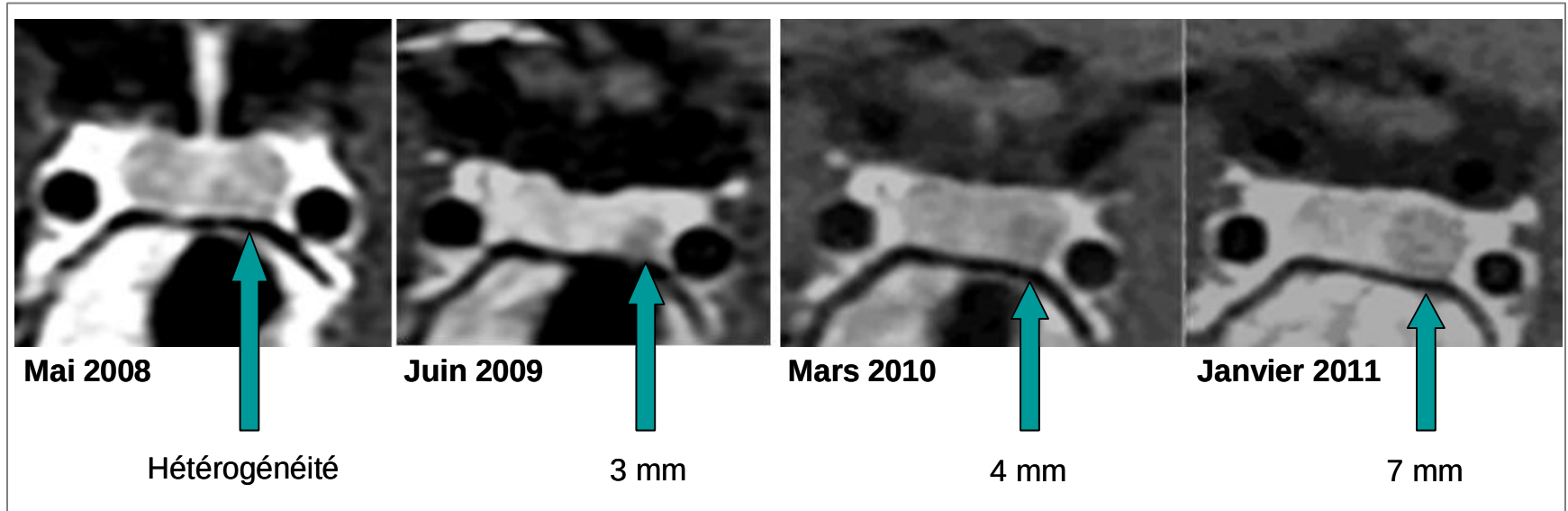


Efficacité clinique



Reprise d'une puberté évolutive

Apparition progressive d'un adénome hypophysaire visualisable

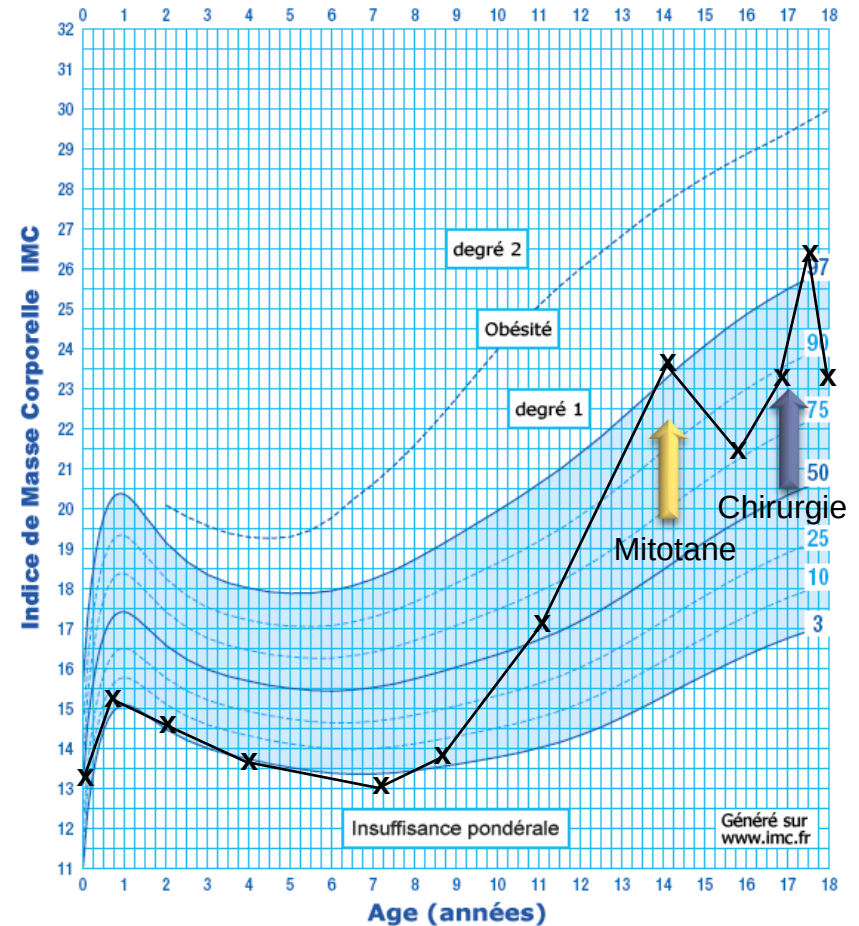
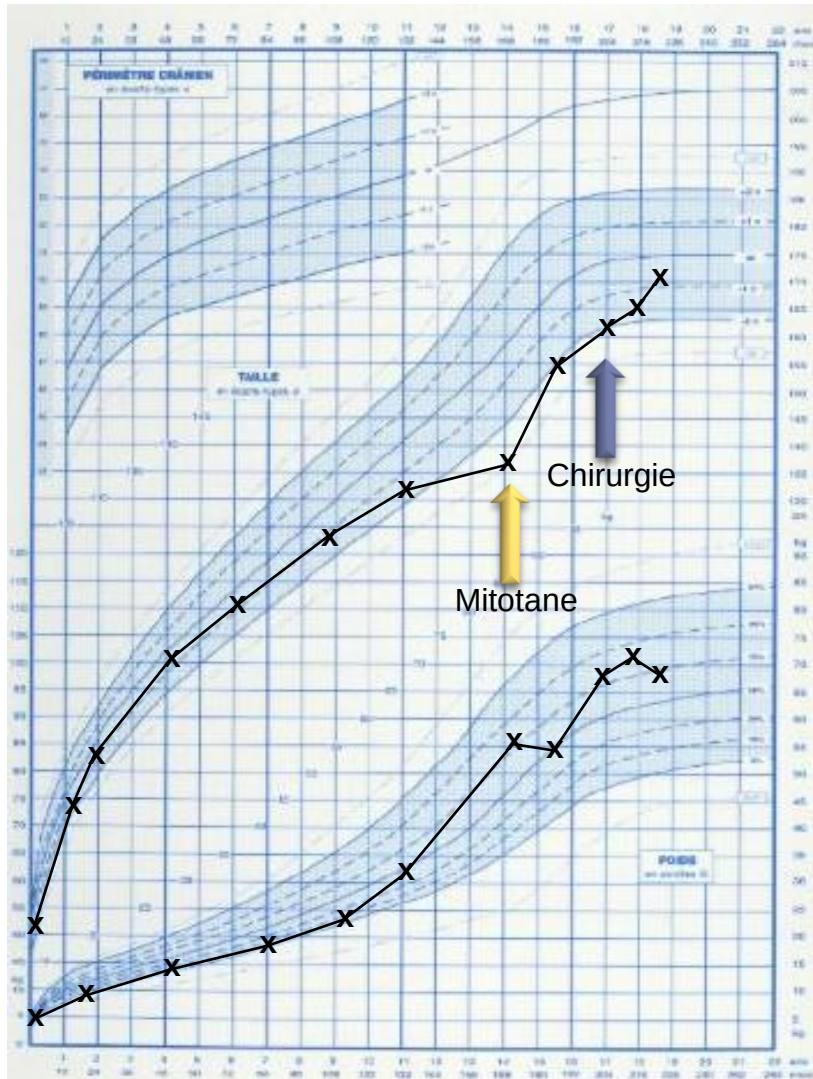


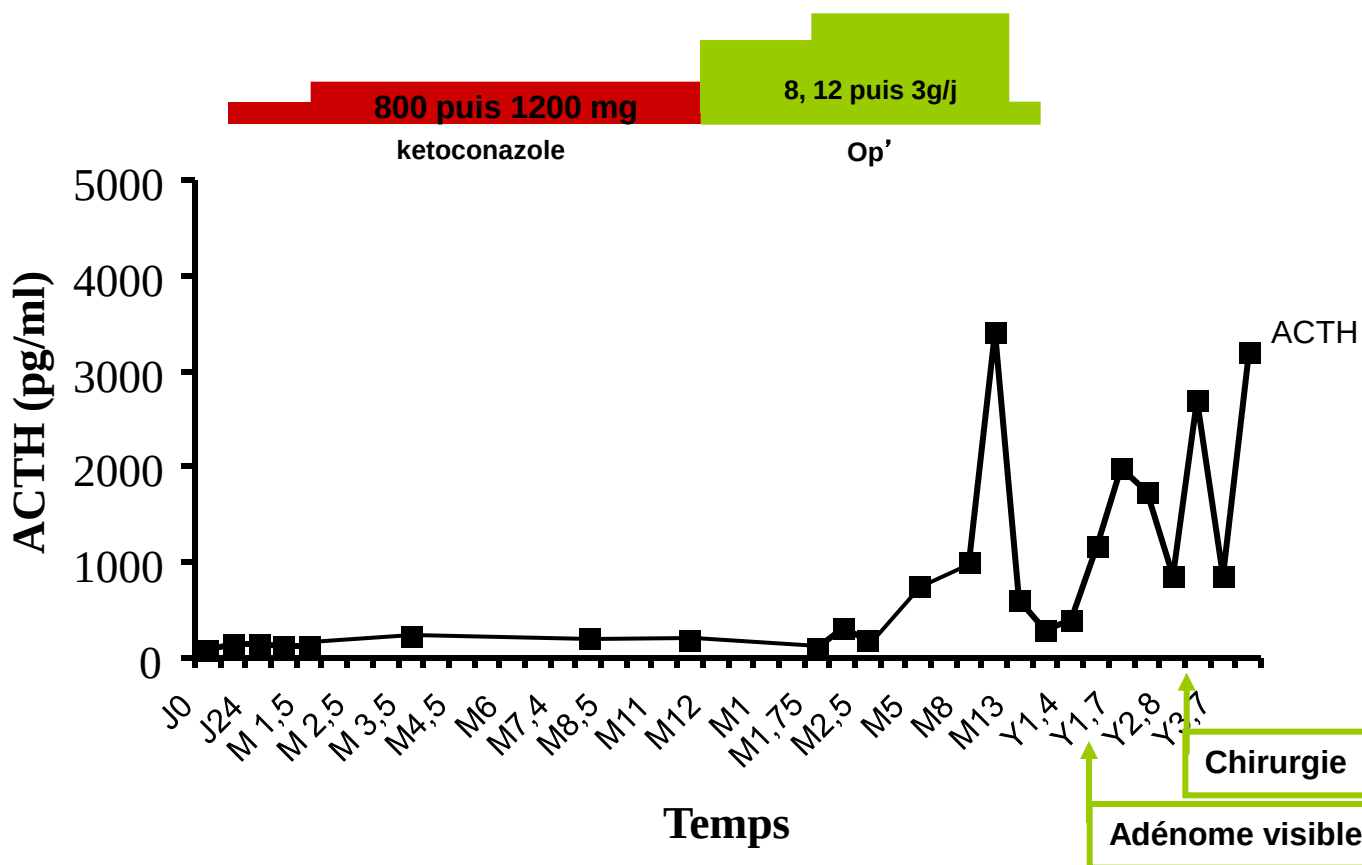
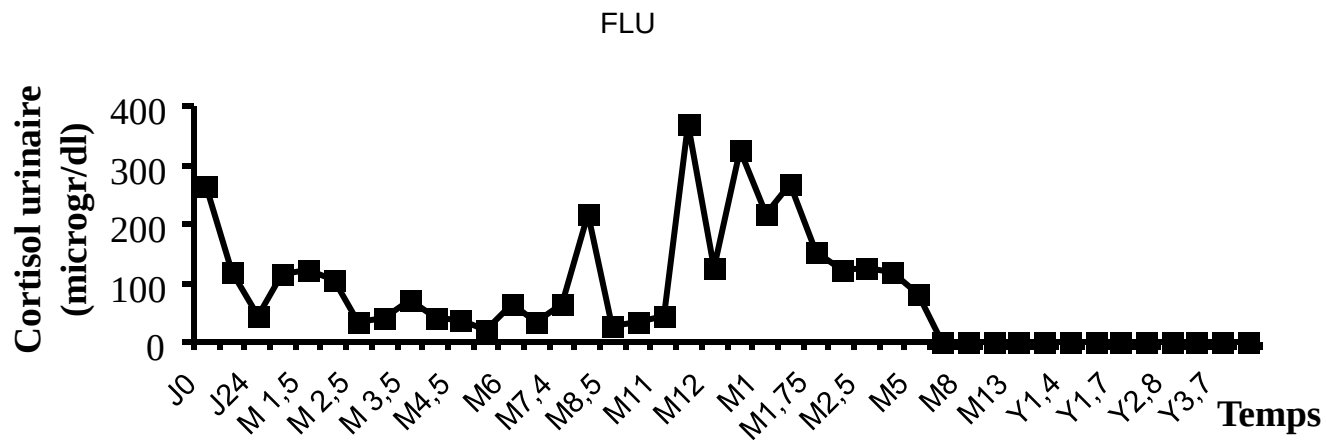
Evolution post-chirurgicale

- ▶ Insuffisance corticotrope en post-opératoire immédiat (meilleur signe de chirurgie efficace)
- ▶ Toujours en insuffisance corticotrope à 1 an de la chirurgie
- ▶ Pas d'autre atteinte ante-hypophysaire
- ▶ Pas de diabète insipide
- ▶ Puberté achevée – pic de croissance satisfaisant



Efficacité clinique





Mai 2006 : 23 ans

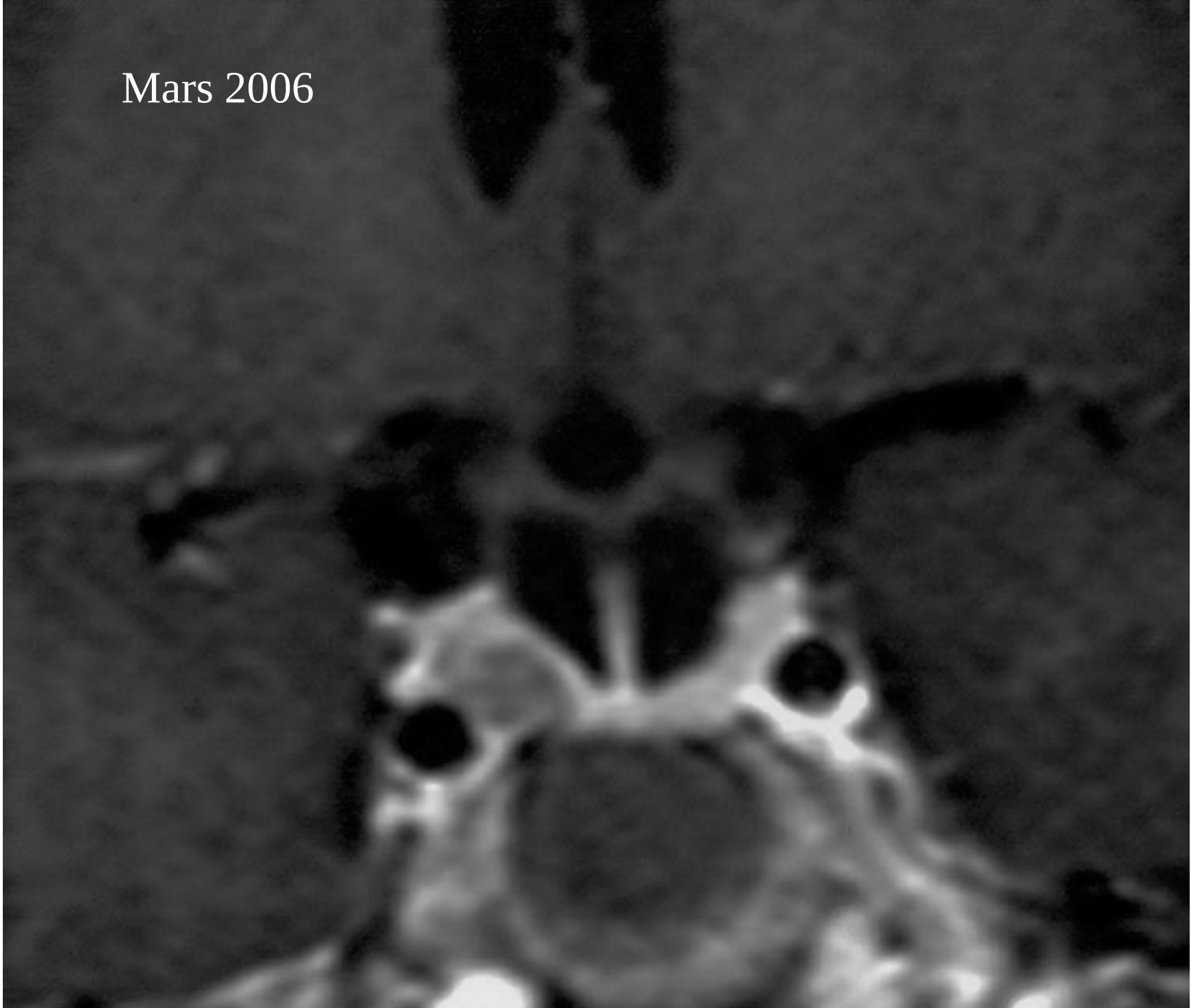
- P 57 kg T 1m55 IMC 24 TA 120/60 mmHg
- Cycles réguliers
- DMO : Tscore L1-L4 - 0,2
Fémur total - 1,3
- Trt : Hydrocortisone[®] 30 mg, Adixone[®] 50 µg

F sérique 8h < 10 ng/ml, F salive 8h < 0,4 ng/ml

Rénine : N

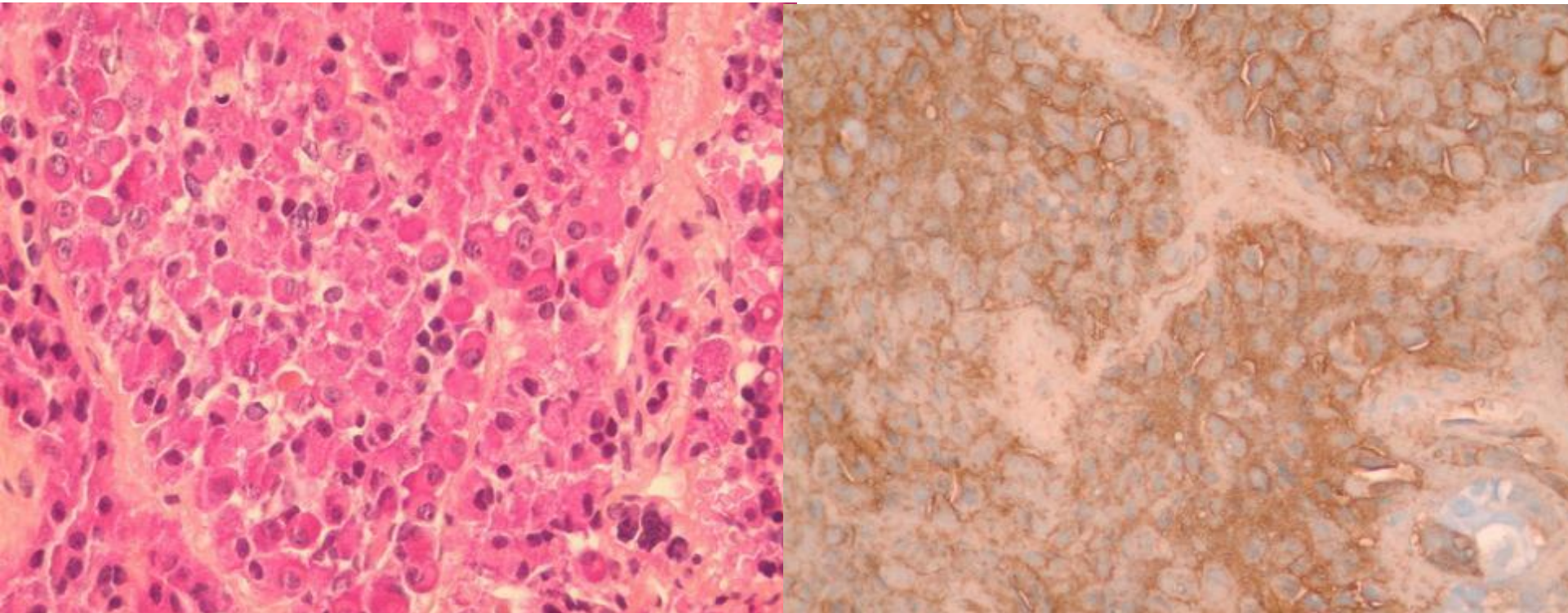
Minirin	-30	0	+15	+30	+45	+60 min
ACTH pg/ml	853	744	3228	2003	1295	977

Mars 2006



Chirurgie hypophysaire

Adénome corticotrope



ACTH

Les questions se posant à la transition

☐ **Maladie de Cushing:**

- insuffisance surrénale : substitution
- risque de récurrence du syndrome de Cushing ?
- progression tumorale corticotrope ?

☐ **Les complications du syndrome de Cushing:**

- stabilisées ?
- risque évolutif à long terme ?

☐ **Autres fonctions hypophysaires:**

- substitution si déficit
- contraception

☐ **Risque génétique ?**

Les questions se posant à la transition

☐ **Maladie de Cushing:**

- insuffisance surrénale : substitution
- risque de récurrence du syndrome de Cushing ?**
- progression tumorale corticotrope ?

☐ **Les complications du syndrome de Cushing:**

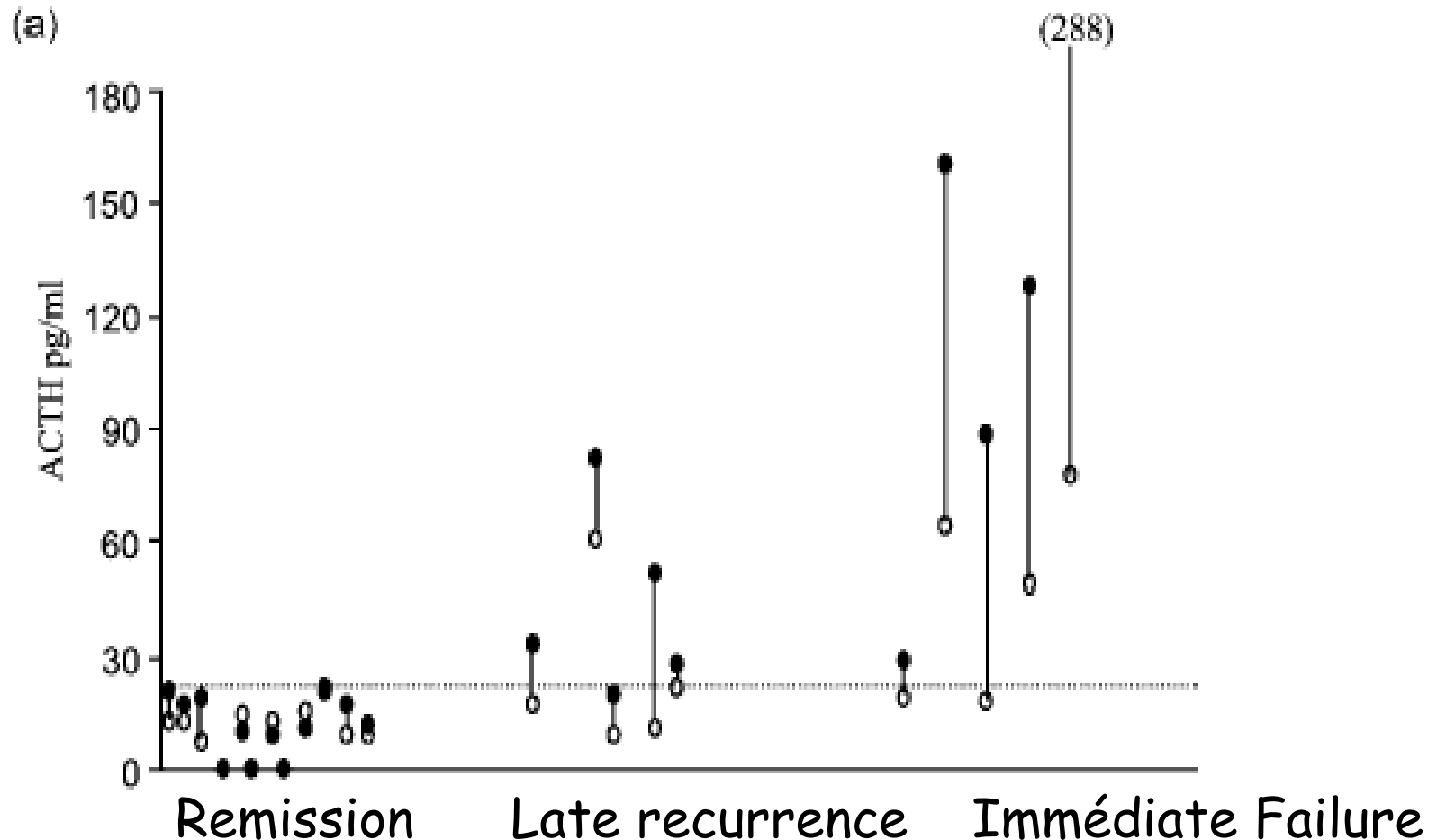
- stabilisées ?
- risque évolutif à long terme ?

☐ **Autres fonctions hypophysaires :**

- substitution si déficit
- contraception

☐ **Risque génétique ?**

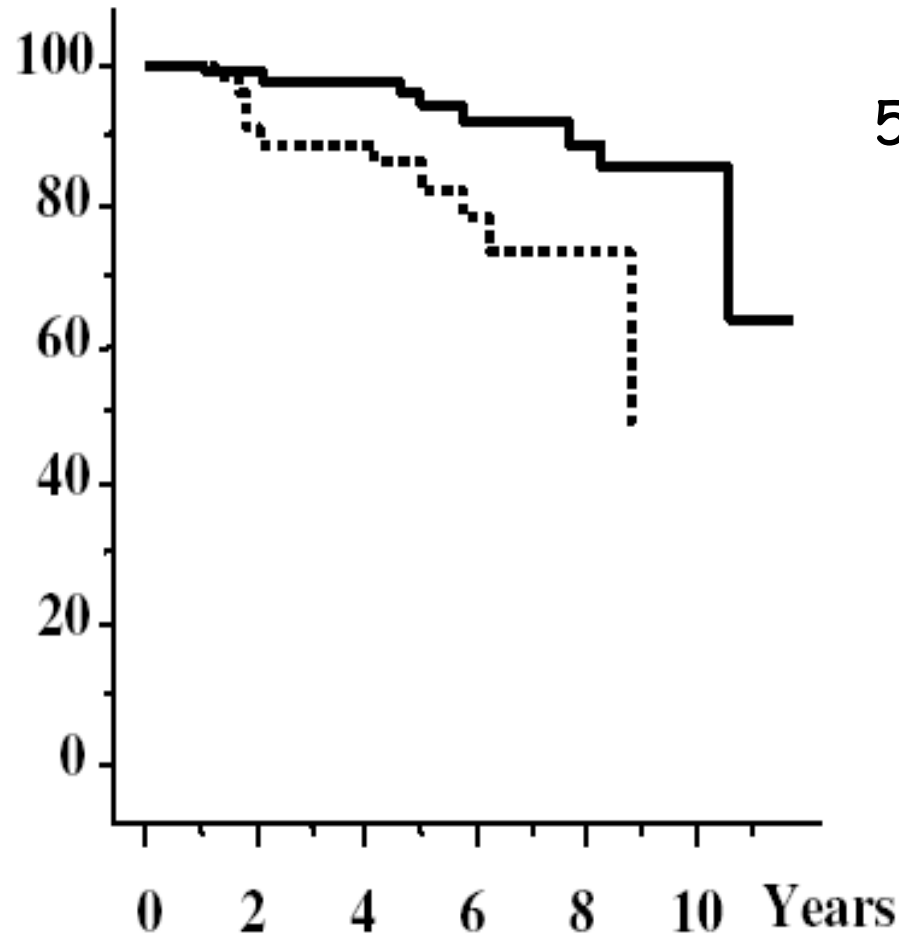
Récidive : Intérêt du test Minirin / Dex-Minirin (1)



Récidive :

Intérêt du test Minirin / Dex-Minirin (2)

Recurrence-free survival (%)



5 ans : 82.6 vs 94%

Les questions se posant à la transition

☐ **Maladie de Cushing:**

- insuffisance surrénale : substitution
- risque de récurrence du syndrome de Cushing ?
- progression tumorale corticotrope ?**

☐ **Les complications du syndrome de Cushing:**

- stabilisées ?
- risque évolutif à long terme ?

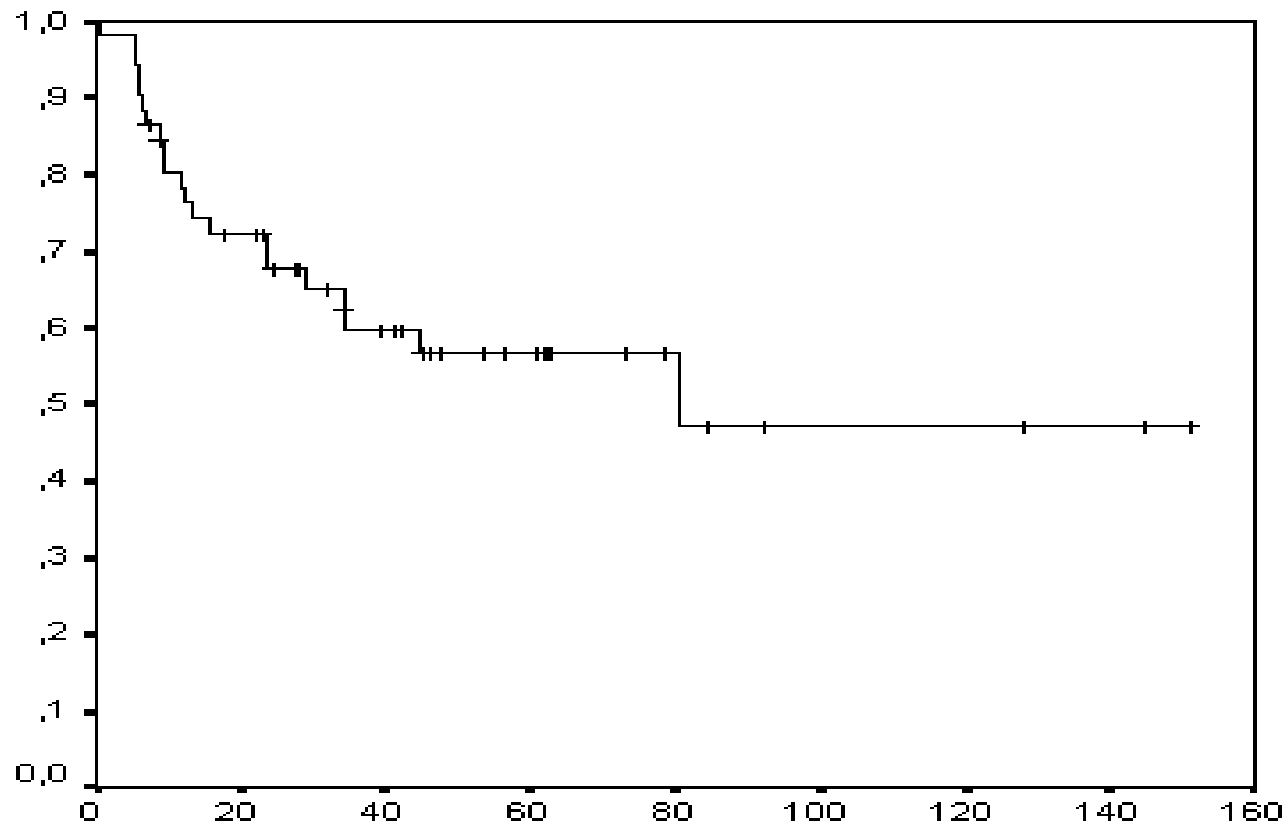
☐ **Autres fonctions hypophysaires :**

- substitution si déficit
- contraception

☐ **Risque génétique ?**

Progression tumorale corticotrope définie par l'IRM

N= 52 surrénalectomie bilatérale entre 1989 et 2002
patients sans progression tumorale



mois après la surrénalectomie bilatérale

Progression tumorale corticotrope

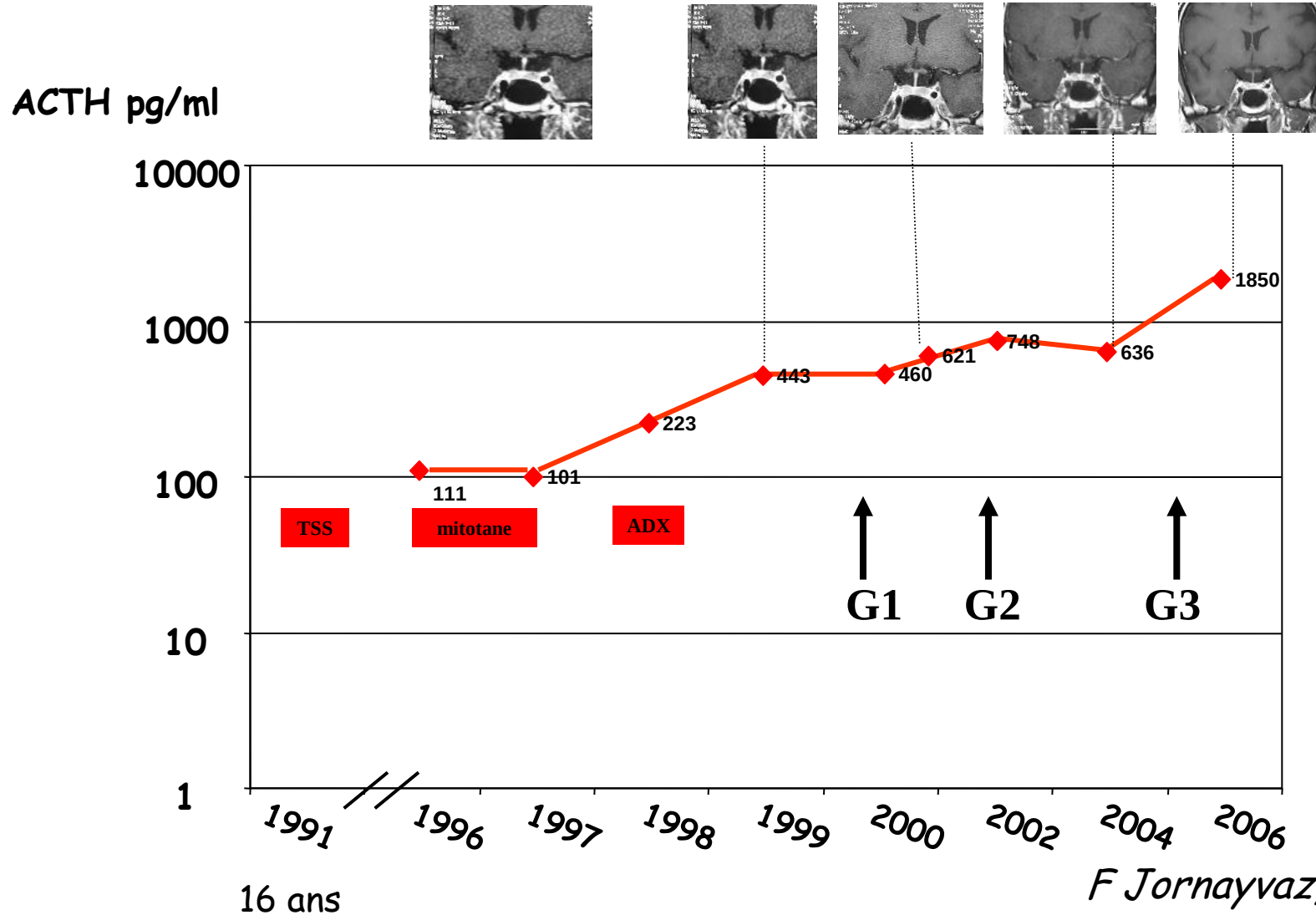
Surveillance IRM

Syndrome de Nelson

Assié 2007														Total %
		Ernest 1972	Moore 1976	Hopwood 1977	Cohen 1978	Kasperlik 1983	Kelly 1983	Thomas 1984	Manolas 1984	Watson 1986	McCance 1993	Jenkins 1995	Nagesser 2000	

Pigmentation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Visual defect	0	1/4	2/11	2/8	3/8	6/14	2/11	1/4	1/6		4/9	4/11	4/10	31
Ophtalmo- plegia	0										1/9			11
Tumor Necrosis	1/52	1/4				2/14								16
Death (related)	0									↑				?
Cancer	0		1/11			1/14								8

La grossesse n'accélère pas la progression tumorale corticotrope



La grossesse n'accélère pas la progression tumorale corticotrope

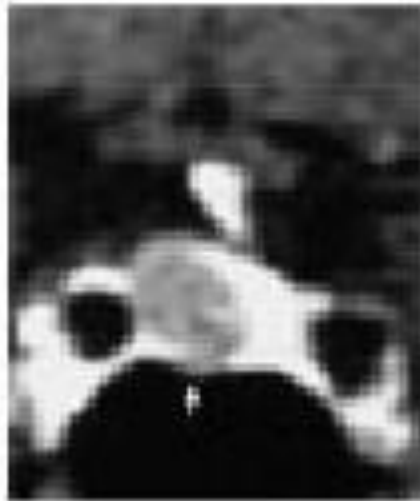
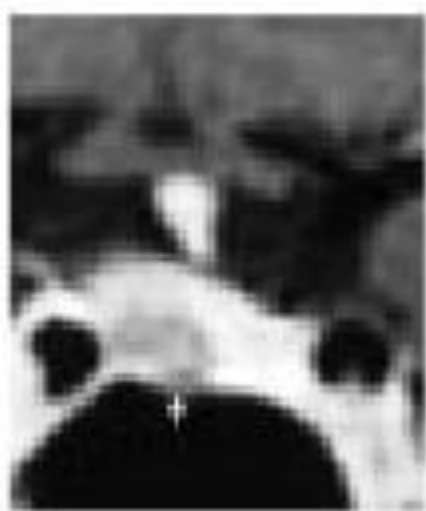
- Pente évolutive
avant grossesse = autour grossesse = après grossesse

	Before pregnancy		Around pregnancy		P	After pregnancy		P
	Median	Range	Median	Range		Median	Range	
Corticotroph tumor volume variation								
Absolute (mm ³ /yr)	2.95	0 to 294	0	-17 to 1,381	0.612	0	0 to 9.3	0.317
Relative (%/yr)	0	0 to 1,417	0	-11 to 915	0.063	0	0 to 41	0.317
ACTH variation								
Absolute (pg/ml · yr)	279	-25 to 3,126	177	-264 to 12,598	0.889	233	-25 to 1,512	0.068
Relative (%/yr)	90	-28 to 1,255	43	-30 to 223	0.123	46	28 to 109	0.465

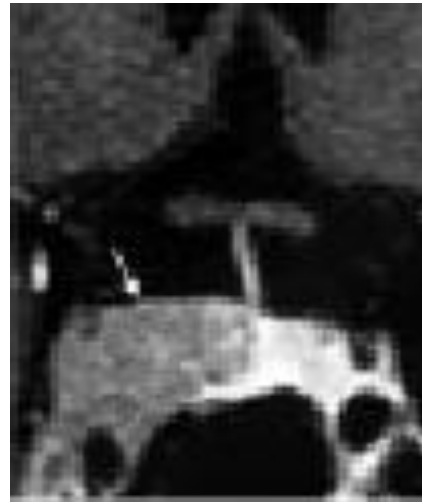
P values are provided for comparison with before pregnancy values.

Risque de syndrome tumoral pendant ou au décours de la grossesse

- Volume tumoral faible à distance chiasma et SC



- Volume tumoral important +/- expansion suprasellaire invasif SC



21 mois après l'accouchement :

- Céphalées
- Ophtalmoplégie
- Douleur V1
- panhypopituitarisme

Les questions se posant à la transition

☐ Maladie de Cushing:

- insuffisance surrénale : substitution
- risque de récurrence du syndrome de Cushing ?
- progression tumorale corticotrope ?

☐ Les complications du syndrome de Cushing:

- stabilisées ?
- risque évolutif à long terme ?

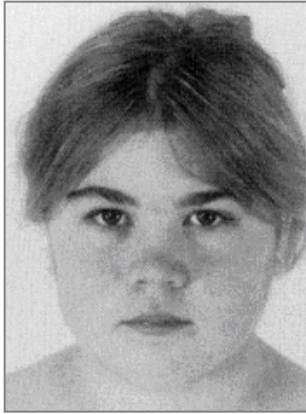
☐ Autres fonctions hypophysaires :

- substitution si déficit
- contraception

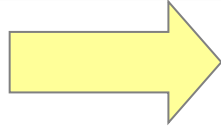
☐ Risque génétique ?

Séquelles après guérison du syndrome de Cushing

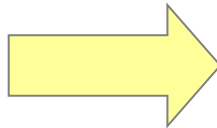
A



27 mois...

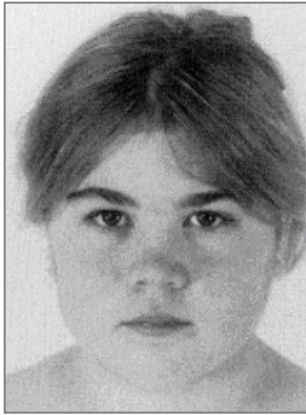


B

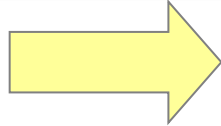


Séquelles après guérison du syndrome de Cushing

A

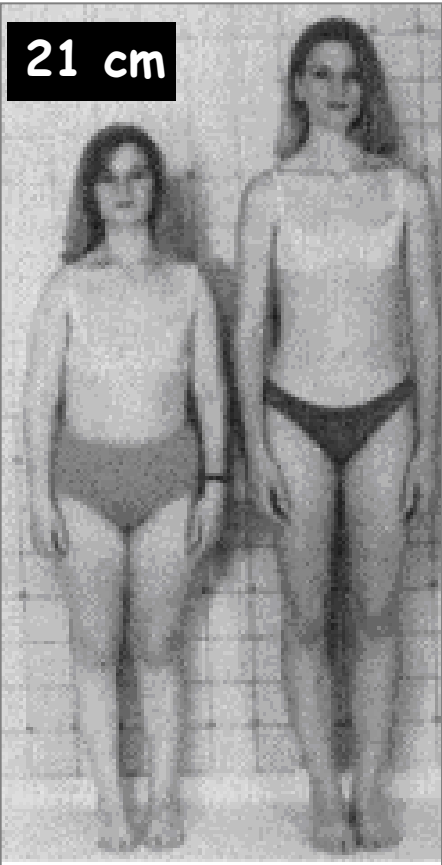
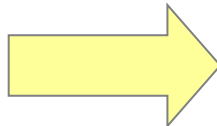


27 mois...

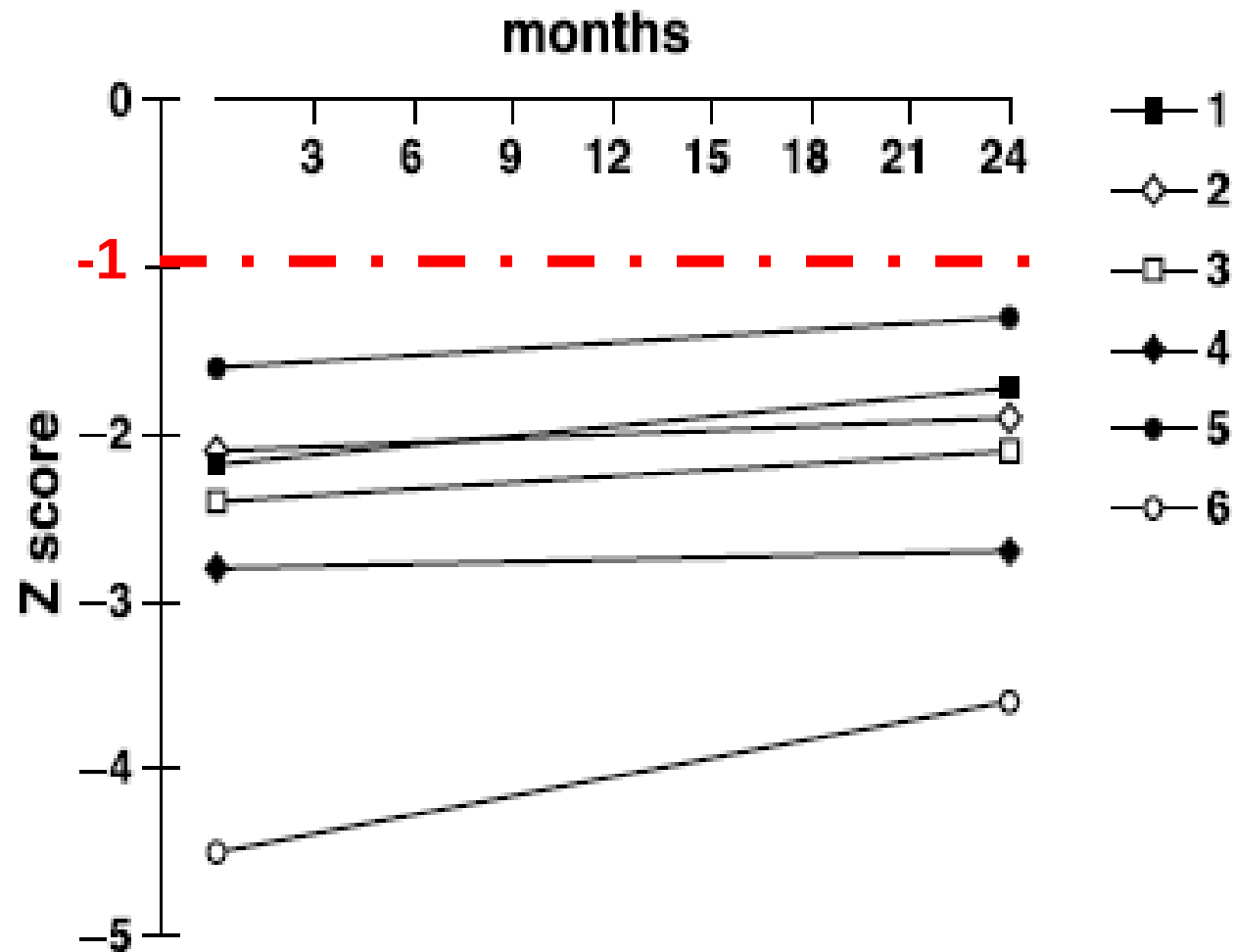


DMO: -1.9 DS

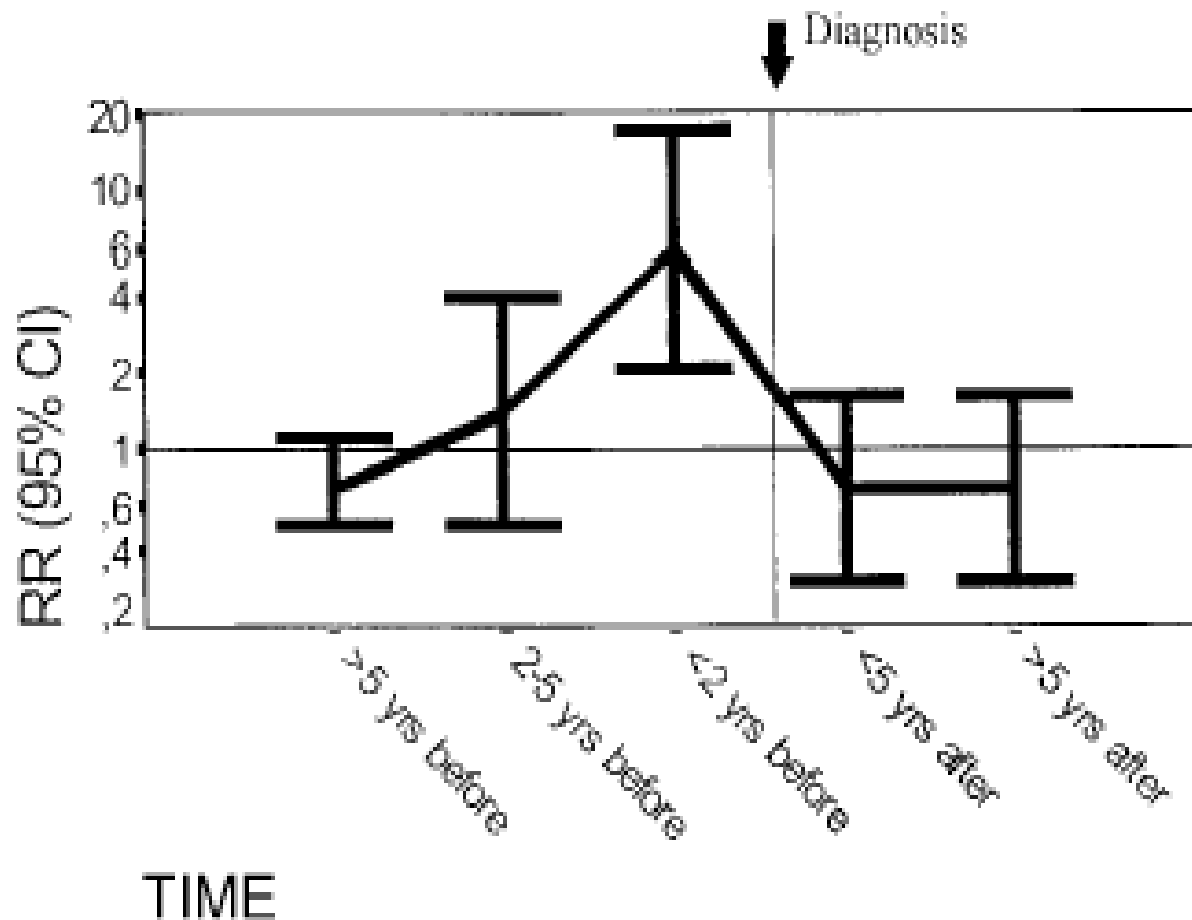
B



Evolution de la masse osseuse

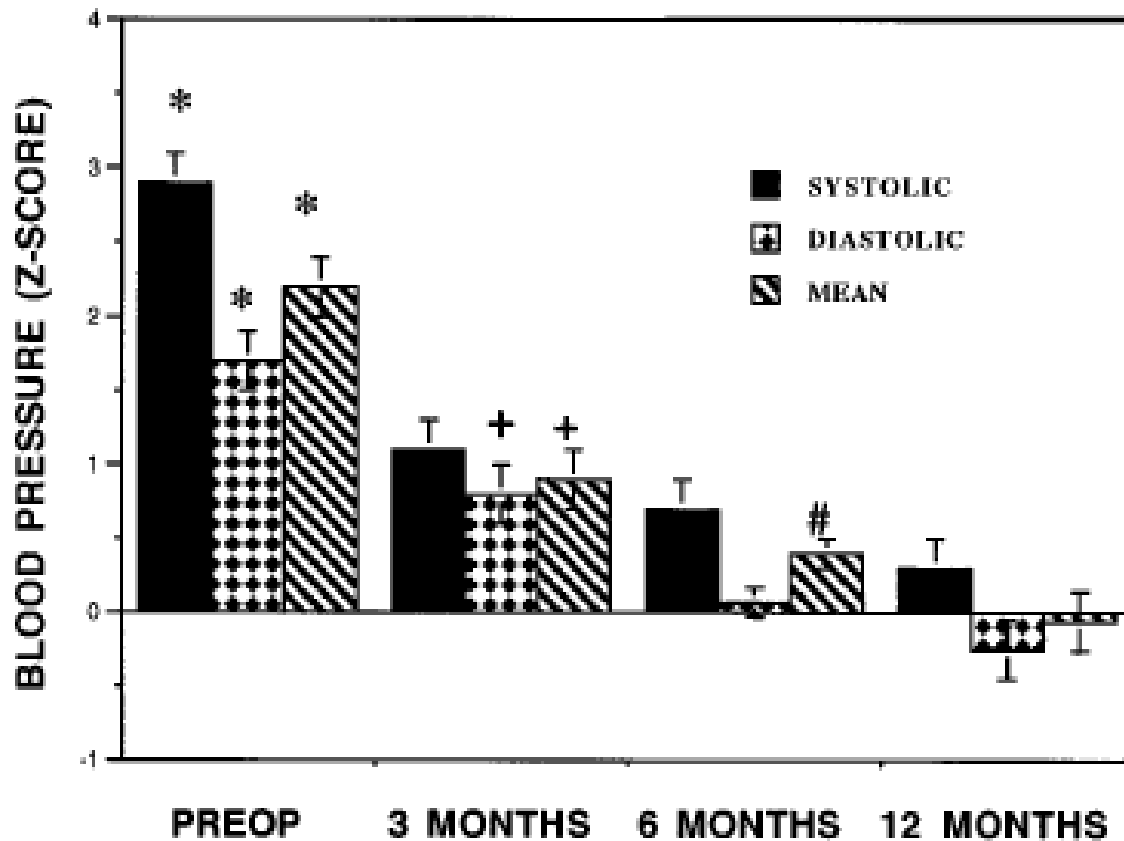


Evolution du risque fracturaire



Après ?

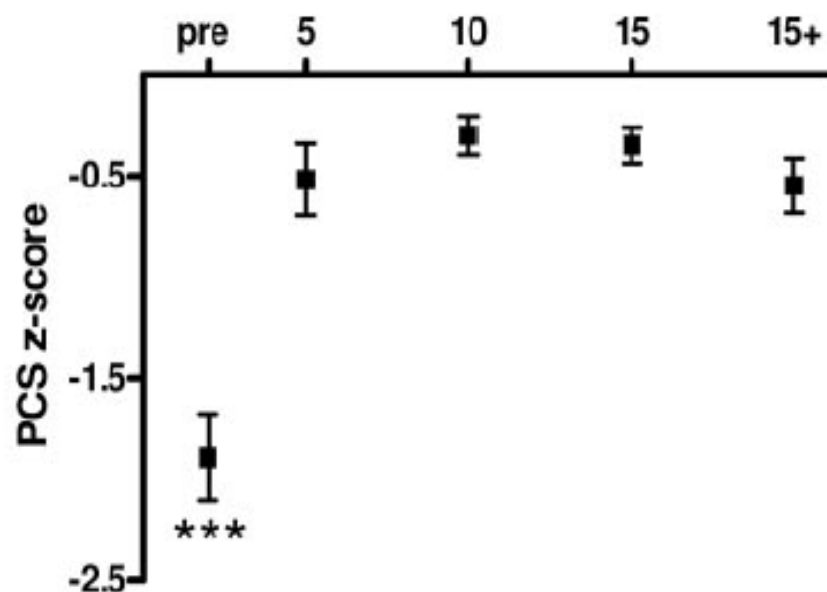
Blood pressure almost usually normalize after cure of Cushing syndrome in children



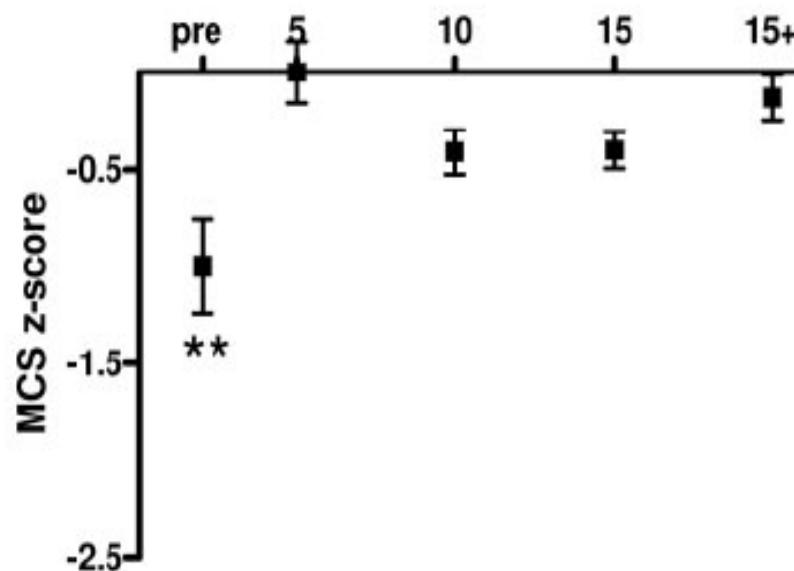
M A Magiakou, J Clin Endocrinol Metab, 1997

Quality of Life (QoL) in Cushing's Syndrome: long term outcome after disease control

SF-36 in 343 patients (cross-sectional)



PCS: Physical Component Scale

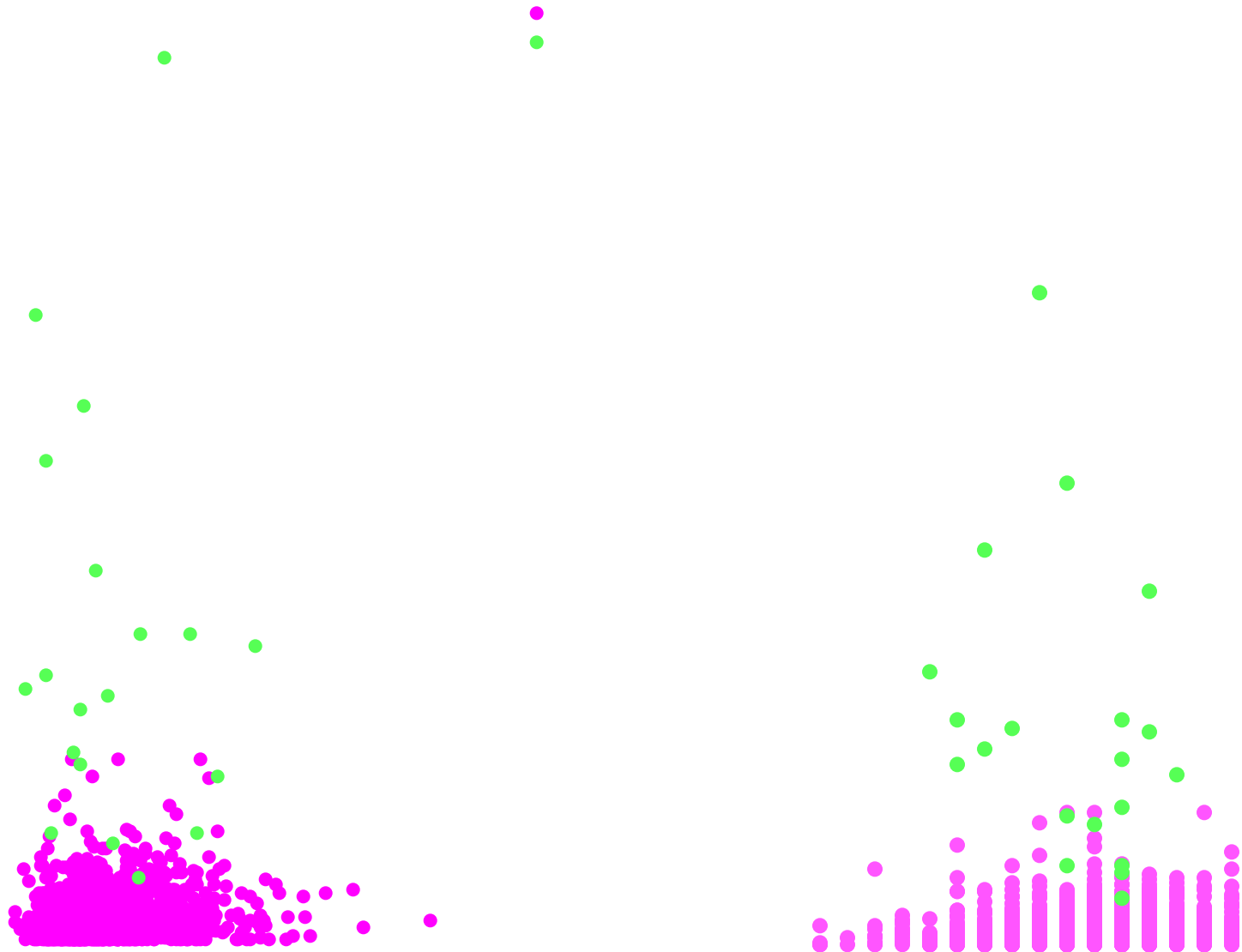


MCS: Mental Component Scale

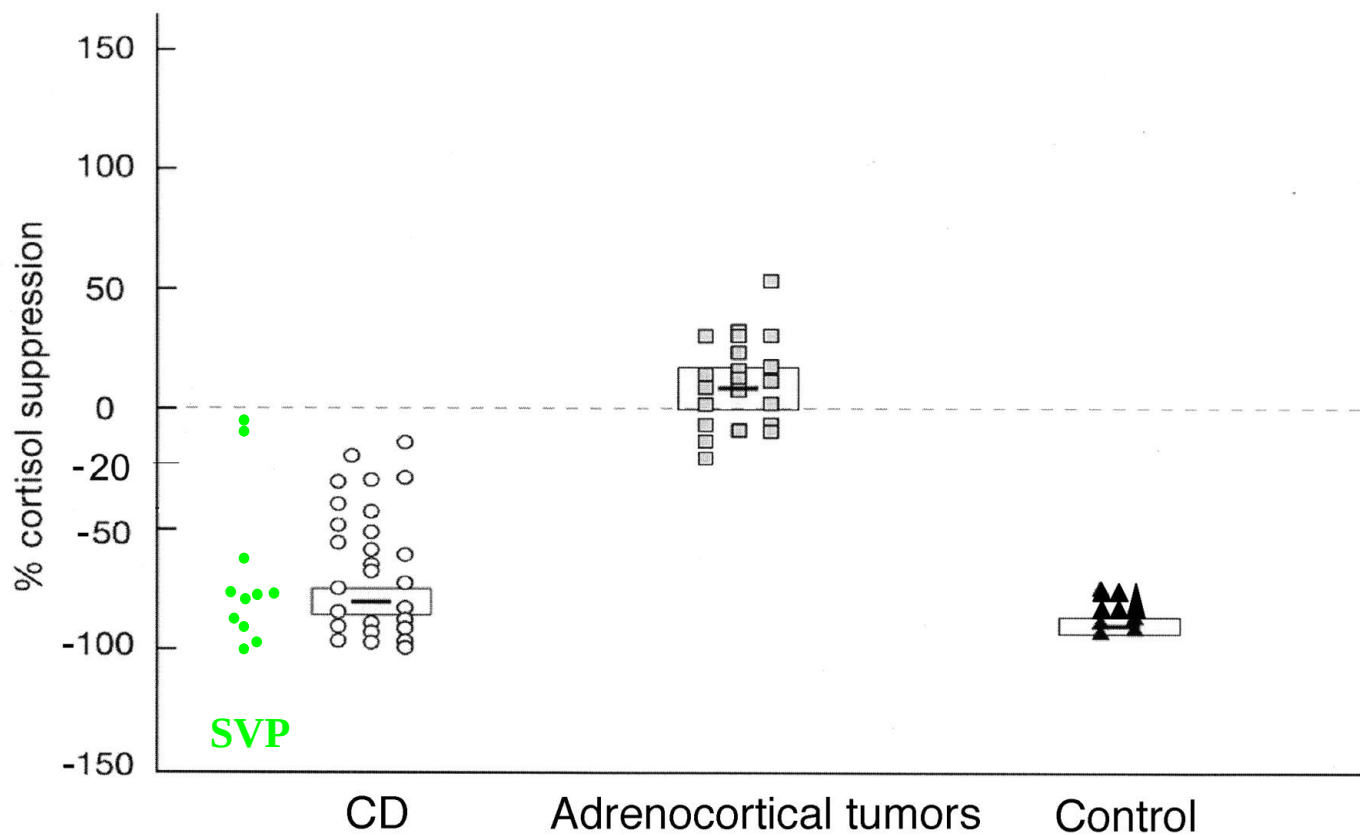
Persistance des complications séries adultes

Complications	prévalence	références
Obésité	62,5 – 73 %	Colao JCEM 1999 Faggiano JCEM 2003
HTA	25 – 55,6 %	Fallo Am J Hypertens 1996 Colao JCEM 1999 Faggiano JCEM 2003
IHC / diabète	60%	Colao JCEM 1999
dyslipidémie	30 %	Colao JCEM 1999
Risque cardiovasculaire WHO/ ISH	80% haut ou très haut risque	Mancini Clin Endoc 2004
Athérome carotidien	30%	Colao JCEM 1999 Faggiano JCEM 2003
Complications thromboemboliques	0 à 5,6 – 20 % postop	Van Zaane JCEM 2009

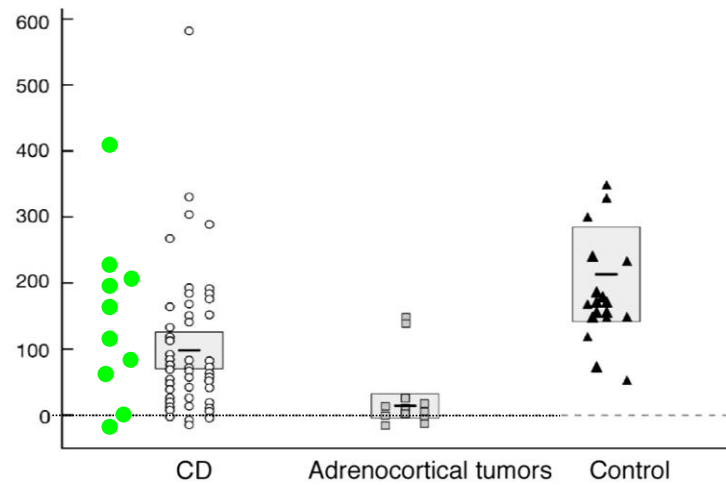
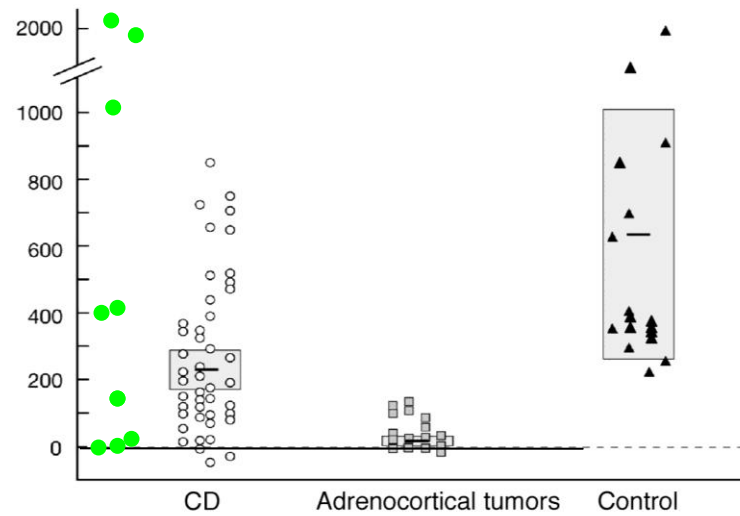
Les cortisols libres urinaires



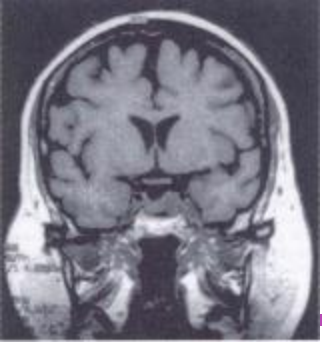
Suppression par la DXM



La réponse au CRF



SVP



Les données de l'IRM

Microadénome visible $\approx 50\%$ des cas

