

## Chapitre II

# TUMEURS DES SURRÉNALES

### I. TUMEURS DE LA MEDULLO-SURRENALE : LES PHEOCHROMOCYTOMES (CHROMAFFINOMES, PARAGANGLIOMES)

#### 1. INTRODUCTION

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocriniennes rares décrites dès 1886 par Frankel. Elles sont habituellement **bénignes** (3 à 14% de formes malignes). Leur prévalence est estimée à 1/10000 dans la population générale et à 1% dans la population présentant une hypertension artérielle.

Leurs principaux signes cliniques sont secondaires à l'**hypersécrétion de cathécholamines** : hypertension artérielle, flush, céphalées et sueurs. Ils peuvent aussi être découverts fortuitement.

Le diagnostic repose sur les dosages plasmatiques et urinaires des dérivés méthoxylés (métanéphrine, normétanéphrine).

La localisation tumorale est faite sur l'imagerie (scintigraphie MIBG 131 I-métaiodobenzylguanadine, TDM ou IRM). La scintigraphie permet de rechercher spécifiquement les formes extrasurrénales (10 à 30%).

La majorité des cas de phéochromocytomes est sporadique [19, 66]. On observe cependant **10% à 20% de formes familiales**, isolées ou intégrées dans un syndrome héréditaire de néoplasies endocrines multiples (60% de phéochromocytomes dans les néoplasies endocriniennes de type 2), dans des phacomatoses (1 à 2% de phéochromocytomes dans la neurofibromatose de Recklinghausen) ou dans la maladie de Von Hippel Lindau (7% de phéochromocytomes dans celle-ci) (Tableau 1).

Les phéochromocytomes familiaux sont volontiers bilatéraux et multiloculaires. Ils touchent des sujets

plus jeunes (30% de formes familiales chez l'enfant versus 10% chez l'adulte). Ils sont rarement malins. Un diagnostic précoce [29] et le développement des techniques de laparoscopie [39, 40] permettent dans les formes héréditaires de réaliser des exérèses bilatérales en préservant la fonction corticosurrénale [15, 21, 60-62, 64]

#### 2. FORMES FAMILIALES

##### a) *Phéochromocytomes dans les néoplasies endocriniennes multiples (NEM)*

Les NEM sont des syndromes héréditaires à **transmission autosomique dominante, à forte pénétrance** : plus de 80% des sujets prédisposés génétiquement présentent la maladie après 50 ans [53]. Elles se subdivisent en deux entités cliniques et génétiques : les NEM de type 1 et les NEM de type 2. Si les atteintes surrénales sont relativement rares dans les NEM 1 et sont de type corticosurrénalome ou adénomes non sécrétants, en revanche, les phéochromocytomes sont associés dans plus de 50% des cas aux NEM de type 2 [14, 52].

Les **NEM de type 2** ont une incidence estimée à 1/50000. Elles peuvent se diviser en différentes formes cliniques qui ont été rattachées récemment à des caractéristiques génétiques précises [22], secondaires aux mutations activatrices du proto-oncogène RET (10q11) (Figure 1) [26].

Les **NEM 2A** sont les plus fréquentes (70% des NEM 2). Elles associent cancer médullaire de la thyroïde (95-100%), phéochromocytome (50-60%) et hyperparathyroïdie [20-30, 38]. L'âge au diagnostic se situe entre 20 et 40 ans. Le phéochromocytome est parfois inaugural [12]. L'expression du phéochromocytome est trompeuse cliniquement avec une hypertension artérielle isolée ou intermittente. La recherche d'une localisation surrénale du syndrome doit donc être systématique et fondée sur l'élévation des dérivés méthoxylés des cathéchola-

**Tableau 1 : Syndromes tumoraux héréditaires et phéochromocytomes**

SYNDROME OU MALADIE OMIM*	AUTRES TUMEURS	AUTRES ANOMALIES	GÈNES (LOCUS)
<b>Néoplasies endocriniennes multiples</b>			
NEM type IIA (Sipple) OMIM 171400	Cancer médullaire de la thyroïde Adénome parathyroïdien		RET (10q11)
NEM type IIB (Gorlin) OMIM 171400	Cancer médullaire de la thyroïde	Morphotype marfanoïde Prolifération neuro-muqueuse bucco-linguale.	RET (10q11)
<b>Phacomatoses</b>			
Von Recklinghausen (Neurofibromatose de type 1) OMIM 162200	Neurofibromes Gliome du nerf optique hamartomes iriens	Taches café au lait nodules Atteinte de Lisch lésion osseuse Lentiginose axillaire ou inguinale. Retard mental	NF1 (17q11)
Von Recklinghausen (Neurofibromatose de type 2) OMIM 101000	Neurinome de l'acoustique, méningiome, épendymome schwannome	Opacités cristalliniennes juvéniles capsulaires postérieures	NF2 (22q12)
Maladie de Von Hippel Lindau (type 2) OMIM 193300	Hémangioblastomes du système nerveux et rétiniens Adénocarcinomes du rein Tumeur endocrine du pancréas Tumeurs du sac endolymphatique	Kystes du rein Kystes pancréatiques	VHL (3p25-26)
Sclérose tubéreuse de Bourneville OMIM 191100	Angiomyolipomes du rein Adénocarcinomes du rein Angiofibromes faciaux Hamartomes rétiniens Astrocytomes	Retard mental et épilepsie Kystes du rein	TSC1 (9q34) TSC2 (16p13.3) TSC3 (12q24) TSC4 (11q22-23)
Syndrome de Sturge-Weber OMIM 185300	Hemangiomes du nerf trijumeau et de la face	Glaucome Retard mental	inconnu

(\*) Les caractéristiques cliniques et génétiques détaillées de ces syndromes (mode de transmission, gènes impliqués, mutations décrites) peuvent être consultées dans la base de données O.M.I.M. (On line Mendelian Inheritance in Men) éditée par V.A. McKusick, avec le numéro de référence correspondant indiqué dans le texte (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>).  
NEM: Néoplasie Endocrinienne multiple

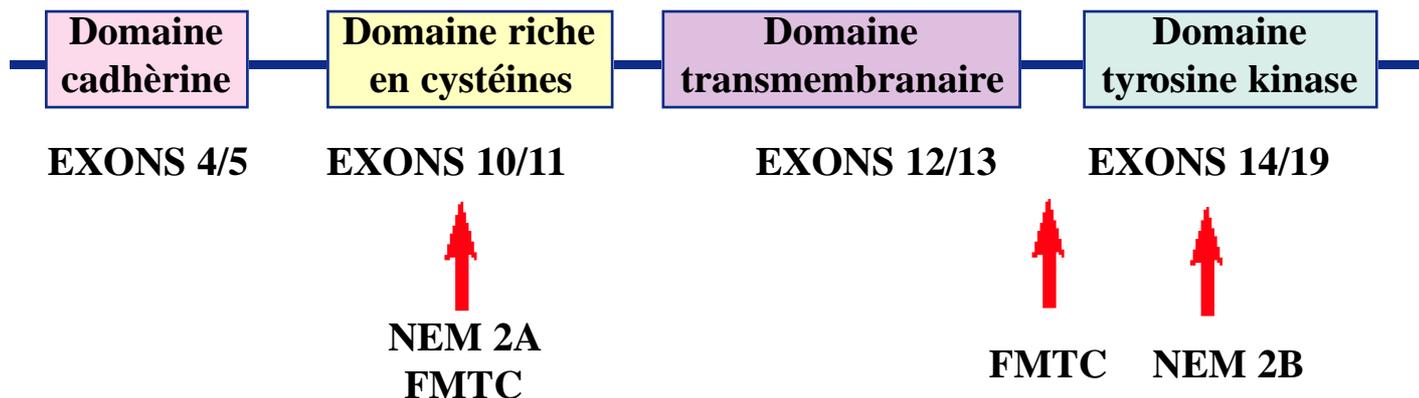


Figure 1 : Gène RET (21 exons) et Mutations dans les Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM)  
 FMTC: "Familial Medullary Thyroid Carcinoma"

mines dans les urines. Dans 70% des cas, le phéochromocytome est bilatéral. Sa prévalence moyenne est d'environ 55% mais varie en fait de 10 à 100%. L'âge d'apparition est lui aussi variable allant de 12 à 68 ans. Dans la série du GETC (Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine) sur 100 phéochromocytomes 1 seul était malin dans le cadre d'une NEM2A.

Les **NEM 2B** représentent seulement 5% des NEM 2 [11]. Elles associent cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome [13], morphotype marfanôïde et neuromes muqueux [10] (ganglioneuromatose digestive, neuromes cornéens...). Il n'y a pas d'hyperparathyroïdie, mais le cancer médullaire de la thyroïde est particulièrement agressif et de survenue précoce (avant l'âge de 10 ans). Le phéochromocytome est présent dans 60% des cas.

Le risque de développer une NEM 2A, une NEM 2B ou un phéochromocytome est étroitement associé au type de mutation observée au niveau du **gène RET** (REarranged during Transection). Ce gène est constitué de 21 exons et est responsable de la maladie. Si toutes les NEM 2, quelles que soient leurs formes cliniques, sont dues à des mutations alléliques du gène RET, l'expression de la maladie va varier en fonction de la nature de la mutation : **variation allélique**. Le gène RET code le récepteur, à activité tyrosine kinase, d'une neurotrophine (GDNF : Glial cell line Derived Neurotrophic Factor) de la famille des TGFβ. Le gène RET code le récepteur, à activité tyrosine kinase, d'une neurotrophine (GDNF : Glial cell line Derived Neurotrophic Factor) de la famille des TGFβ.

Les mutations observées sont de type faux-sens. Elles ont schématiquement pour conséquence une activation spontanée du récepteur en l'absence de son ligand physiologique. Elles sont localisées

préférentiellement dans deux régions du gène correspondant à deux domaines fonctionnels du récepteur. Les mutations qui intéressent le domaine **tyrosine kinase intracellulaire** (Exon 16 du gène RET) sont associées aux NEM 2B et les mutations qui intéressent le domaine **extracellulaire** (Exon 10 et 11 du gène RET) sont associées aux NEM 2A. Le risque de phéochromocytome et d'hyperparathyroïdie est maximal pour les mutations intéressant l'exon 11 (codon 634). La prévalence du phéochromocytome et de l'hyperparathyroïdie est respectivement de 60% et 87% dans les familles avec une mutation du codon 634 alors qu'elle n'est que 8% et 10% dans les familles avec une mutation dans l'exon 10. Il est donc concevable d'adapter la surveillance de la médullosurrénale et des parathyroïdes en fonction du type de mutation observée. Certaines formes (1 à 6%) sont apparemment sporadiques, la mutation survenant *de novo* dans la lignée germinale d'un des parents et en particulier du père. C'est le cas des mutations du codon 918, pathognomoniques des NEM 2, dont 90% sont des mutations *de novo* [29].

D'autres variantes cliniques des NEM 2 existent comme le cancer médullaire familial de la thyroïde. En fait dans cette forme, le cancer médullaire de la thyroïde est de survenue plus tardive et peut être considéré comme une NEM 2A avec une pénétrance incomplète des atteintes surrénaliennes et parathyroïdiennes. Dans ces cas, les mutations dans l'exon 10 prédominent à 80%. Certaines formes rares de NEM 2A ont été décrites avec un lichen amyloïde cutané (mutation du codon 634) ou en association avec une maladie de Hirschsprung. (mutation des codons 618 et 620).

Le **dépistage des NEM 2** est avant tout biologique.

Le dépistage du cancer médullaire de la thyroïde (dosage de la calcitonine), répété tout les ans, débute dès l'âge de 3 ans dans les familles NEM 2A et dès la naissance dans les formes NEM 2B. Certains proposent même la thyroïdectomie prophylactique chez les enfants prédisposés dans les formes NEM 2B, chez qui le cancer de la thyroïde est particulièrement précoce et agressif. Le dépistage annuel du phéochromocytome (dosage des dérivés méthoxylés urinaires des catécholamines) et de l'hyperparathyroïdie (calcémie et dosage de la parathormone PTH1-84) est préconisé dès l'âge de 5 ans.

La recherche de mutations germinales du gène RET à des fins de prise en charge et de conseil génétique peut être faite par séquençage direct [28, 55].

#### **b) Phéochromocytomes extrasurrénaux familiaux**

Il s'agit d'une forme rare avec des paragangliomes extrasurrénaux touchant la région rétropéritonéale, l'organe de Zuckerkandl et aussi la vessie, la thyroïde ou d'autres localisations inhabituelles [42]. La transmission est de type **autosomique dominante**. Aucune mutation sur les gènes RET, PGL1 et VHL n'a été retrouvée.

Dans certaines formes de paragangliomes (tumeurs glomiques non chromaffines) (mutations germinales des gènes PGL1 ou PGL2), des phéochromocytomes associés ont été décrits [44].

#### **c) Phéochromocytomes dans la maladie de von Hippel Lindau (VHL)**

La maladie de Von Hippel Lindau a une incidence qui varie de 1/36000 à 1/45500. Elle se transmet sur un mode **autosomique dominant**. Elle associe des hémangioblastomes rétinien et du système nerveux central (60 à 80%), des kystes et des adénocarcinomes rénaux (30-60%), des phéochromocytomes (10-20%) et des kystes du pancréas (30-70%). Les phéochromocytomes dans la maladie de VHL sont habituellement bilatéraux et parfois révélateurs de la maladie [7]. La présence ou l'absence de phéochromocytome est à la base de la distinction des formes cliniques de la maladie de VHL. Dans le type 1, le phéochromocytome est absent alors que dans le type 2 sa prévalence atteint 90%. Dans une même famille, l'âge et le type des manifestations pathologiques varient, ce qui témoigne de l'hétérogénéité phénotypique de cette maladie [25, 46].

La maladie de Von Hippel Lindau est due à une mutation du **gène suppresseur VHL** (3p25-26). Récemment, des formes cliniques ont été associées à certaines mutations spécifiques du gène VHL [33]. La protéine codée par le gène VHL régule l'expression de différents gènes comme le VEGF (facteur clé de l'angiogenèse) surexprimé dans les tumeurs liées aux altérations de VHL. Le type 2 a été également subdivisé en type 2A, 2B et 2C selon la fréquence des associations tumorales. Dans le type 2A les phéochromocytomes sont très fréquents (90%), il y a peu d'atteintes pancréatiques et rénales ; dans le type 2B les phéochromocytomes sont rares à côté des autres localisations. Dans ce type les mutations du codon 105 ont été particulièrement retrouvées. Enfin le type 2C correspond aux formes avec phéochromocytomes isolés. Les maladies de VHL de type 2B sont associées à des mutations faux-sens touchant essentiellement le codon 167 de l'exon 3. Cette région code pour la région de la protéine VHL qui interagit avec l'élongine, protéine régulatrice de la transcription. Dans le type 2A, les mutations, également faux sens, identifiées touchent le codon 98. A l'inverse, les VHL de type 1 correspondent à des délétions, insertions ou mutations non-sens réparties sur l'ensemble des 3 exons du gène VHL.

Le **diagnostic** de la maladie de VHL doit être porté cliniquement chez tout patient présentant au moins deux hémangioblastomes ou un hémangioblastome et une lésion viscérale (phéochromocytome, cancer du rein à cellules claires avant l'âge de 45 ans, kystes rénaux multiples, kystes ou tumeur pancréatique). Si la maladie est connue dans la famille, une seule lésion est suffisante pour le diagnostic.

La maladie peut être suspectée devant un angiome rétinien ou un hémangioblastome du SNC à début précoce ou un adénocarcinome rénal à cellules claires familial ou multiple (bilatéral ou avant 40 ans) ou un phéochromocytome bilatéral ou familial ou une tumeur du sac endolymphatique ou une tumeur kystique ou endocrine du pancréas.

Lorsque la maladie est suspectée, la recherche des lésions doit être répétée régulièrement : dosage des métanéphrines et normétanéphrines urinaires, fond d'œil et angiographie à la fluoresceine, IRM médullaire et cérébrale, échographie et TDM abdominaux [24]. Le diagnostic génétique apporte, lorsqu'une mutation est identifiée dans une famille, une information directe et absolue de la prédisposition. Il

permet alors de limiter la prise en charge aux sujets à risque génétique [16, 32]. (Groupe d'Etude Francophone de la maladie de Von Hippel Lindau : GEFVHL)

#### **d) Phéochromocytomes dans les neurofibromatoses :**

Les neurofibromatoses sont des **phacomatoses** à transmission **autosomique dominante**. Elles se distinguent en neurofibromatose de type 1 (maladie de von Recklinghausen) et de type 2. Elles sont rares : incidence de 1/3500 pour le type 1, 10 fois moins fréquentes pour le type 2. Elles sont dues respectivement à des mutations des **gènes NF1** de la neurofibromine (17q11.2) et du **gène NF2** de la schwannomine (22q12.2). 50% des mutations apparaissent *de novo*.

Les phéochromocytomes observés dans les neurofibromatoses ne sont pas associés à un phénotype particulier. L'hypertension artérielle n'est pas spécifique du phéochromocytome, celle-ci pouvant avoir d'autres causes comme la sténose des artères rénales. Les phéochromocytomes sont habituellement surrenaliens ou à proximité de la glande.

La **maladie de Von Recklinghausen** (Von Recklinghausen 1882) est caractérisée par l'association de taches café au lait, de fibromes cutanés et d'une lentiginose axillaire ou inguinale. Dans cette maladie, des tumeurs du système nerveux et de ses annexes s'observent occasionnellement (méningiome, gliome, neurinome, phéochromocytome) ainsi que des sarcomes en particulier des rhabdomyosarcomes du sinus urogénital. Les autres manifestations sont : un retard mental, des lésions squelettiques à type de pseudarthrose du tibia ou de scoliose, des atteintes vasculaires à type d'anévrismes intracrâniens ou de sténoses des artères rénales.

La **neurofibromatose de type 2** diffère de la neurofibromatose de type 1 par ses principales manifestations. Le principal signe clinique est le schwannome du nerf acoustique (VIII<sup>ème</sup> paire crânienne). Les mutations des gènes NF1 et NF2 peuvent être recherchées, mais cette recherche n'est pas disponible en routine.

#### **e) Phéochromocytomes dans les autres syndromes tumoraux héréditaires : Maladie de Sturge-Weber et sclérose tubéreuse de Bourneville**

Ces deux maladies sont des dysplasies neuroectodermales, où peuvent exister avec une faible incidence des phéochromocytomes sans que la relation avec la maladie ne soit clairement établie.

**La maladie de Sturge-Weber** est habituellement sporadique, parfois familiale. La ou les anomalies génétiques, qui la déterminent, sont inconnues. Le diagnostic clinique repose sur l'association d'hémangioblastomes dans le territoire du nerf trijumeau [20] et de troubles neurologiques [3, 47].

**La sclérose tubéreuse de Bourneville** est une maladie héréditaire autosomique dominante, touchant 1/6000 naissances, mais les mutations *de novo* sont fréquentes (environ 65%). Elle est caractérisée par un retard mental, des adénomes sébacés, des tumeurs rénales à type de kystes, d'angiomyolipomes ou d'adénocarcinomes rénaux. Deux gènes ont été identifiés pour cette maladie TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3).

### **3. ALTÉRATIONS SOMATIQUES DANS LES PHÉOCHROMOCYTOMES**

Dans les phéochromocytomes sporadiques, des mutations somatiques de **RET** [67] sont retrouvées dans environ 10% des cas.

Les mutations du gène VHL sont rares [8].

Des mutations ou altérations d'expression des gènes TP53, INK4a- (p16), H-RAS, K-RAS, N-RAS ou c-MYC, L-MYC n'ont pas été retrouvées [35] [1] [17, 41]. Ces deux gènes sont exceptionnellement altérés au niveau germinale dans les formes sporadiques [8].

Les études de LOH et de CGH retrouvent des pertes d'hétérozygotie significatives dans les régions 1cen-p31 (82%), 3q22-25 (41%) & 3p13-14 (24%), 11p (26%) & 11q22-23 (15%) (9) et 22q [36, (51, 57)]. Des gains au niveau des régions 19p (26%) & 9q (24%), 17q24-qter (21%) sont les plus fréquemment retrouvés.

## **II. TUMEURS DE LA CORTICOSURRENALE : HYPERPLASIES NODULAIRES, ADÉNOMES ET ADÉNOCARCINOMES**

### **1. INTRODUCTION**

Les lésions prolifératives de la corticosurrénale sont rares. Elles peuvent être non sécrétantes ou sécrétantes à l'origine d'hyperaldostéronisme, d'hypercorticisme, d'hyperandrogénie ou d'hyperoestrogénie. Elles sont malignes dans moins de 1% des cas et représentent 0,2% de la mortalité par cancer. Elles sont plus fréquentes chez la femme et dans les populations d'origine caucasienne.

On les rencontre avec une **distribution bimodale** en fonction de leur âge d'apparition [4]. Chez l'enfant, où elles représentent moins de 1% des tumeurs et où elles sont plus volontiers sécrétantes avec hyperproduction d'androgènes, leur évolution clinique serait meilleure que chez l'adulte. Le deuxième pic d'incidence est autour de 40 ans avec des tumeurs de mauvais pronostic, souvent mixtes avec syndrome de Cushing et hyperandrogénie.

L'imagerie (TDM et IRM) permet avec la biologie leur diagnostic. La scintigraphie au iodométhyl-19-norcholestérol apporte une localisation fonctionnelle pour les tumeurs sécrétant des minéralocorticoïdes [48] ou des androgènes.

Le meilleur traitement des formes malignes est l'exérèse chirurgicale [49, 50].

Ces tumeurs peuvent faire partie de **formes familiales** [23] de façon isolée (syndrome de Cushing familial) ou associée à des syndromes héréditaires comme les néoplasies endocrines multiples de type 1, le syndrome de Wiedemann Beckwith, le syndrome de Li et Fraumeni, les polyposes coliques familiales, le syndrome de Gardner et le syndrome de Carney (Tableau 2).

## 2. FORMES FAMILIALES

### a) Néoplasies endocriniennes de type 1 (NEM 1)

Les NEM 1 sont associées à des mutations inactivantes du **gène de la ménine** (11q13). Leur incidence est d'environ 1/40000.

Les atteintes principales dans les NEM de type 1 (syndrome de Wermer) sont des **proliférations adénomateuses des glandes parathyroïdes, du pancréas endocrine** (insulinomes, glucagonomes, gastrinomes, somatostatinoïdes..) **et de l'antéhypophyse** [6]. Des tumeurs neuroendocrines (carcinoïdes) diffuses bronchiques ou digestives s'y associent dans environ 5% des cas. Quant aux corticosurrénales, ils sont retrouvés dans environ 10% des cas. Le mode d'entrée principal est l'hyperparathyroïdie primaire, avec un âge de début vers 20-30 ans.

Un pourcentage non négligeable de tumeurs présentent une évolution maligne.

La multifocalité des lésions impose des protocoles diagnostiques associant dosages biologiques (calcémie, parathormone plasmatique, gastrine, glycémie, insulïnémie, neuropeptides divers) et imagerie

(hypophyse, pancréas, surrénales). Ces examens sont lourds et coûteux rendant le diagnostic génétique particulièrement intéressant afin de limiter ces protocoles aux seuls sujets prédisposés.

La définition d'une famille de NEM 1 repose sur la base de 2 patients liés au 1<sup>er</sup> degré et présentant au minimum deux atteintes parmi les 3 atteintes cardinales du syndrome (parathyroïdes, pancréas et hypophyse).

### b) Le Syndrome de Beckwith-Wiedemann

Ce syndrome associe dysmorphose (omphalocèle, macroglossie, gigantisme néonatal, viscéromégalie) et prédispositions tumorales (7,5%) spécifiques urogénitales (néphroblastomes, corticosurrénales, gonadoblastomes) ou sur d'autres sites anatomiques (neuroblastome (59%), glioblastome, hépatoblastome, pancréatoblastome, rhabdomyosarcome) [54] [18].

Le corticosurrénales malin a, dans ce syndrome, une incidence multipliée par 40. Des lésions kystiques des surrénales sont révélées dès la naissance [2] [65]. Lorsque ce syndrome comprend une hémihypertrophie corporelle (25%) [31], le risque de cancer serait plus élevé (12 à 24%) [37].

Le mode de transmission de ce syndrome semble complexe incluant les modalités de type autosomique dominant à pénétrance variable (15%), d'une trisomie 11p15, d'une perte de l'inactivation par empreinte parentale de la région 11p15.5 incluant le gène WT2 [27].

Le diagnostic prénatal est recommandé associant une analyse cytogénétique fine de la région **11p15** et une échographie fœtale. La recherche, par échographie, de tumeurs abdominales après la naissance est systématique tous les 6 mois [58, 59, 63].

### c) Le Syndrome de Li-Fraumeni (sarcomes familiaux)

Le syndrome de Li-Fraumeni (1969) prédispose à de multiples cancers où les **sarcomes** prédominent et en particulier les rhabdomyosarcomes de l'enfant [45]. Des corticosurrénales, d'autres localisations tumorales (sein, , poumon..) ou des leucémies sont associés à ce syndrome [45].

Des mutations germinales du **gène TP53** (17p13) et du **gène hCHK2** (22q12) sont associées à cette maladie. Dans une série de corticosurrénales

Tableau 2 : Syndromes tumoraux héréditaires et corticosurrénaux

SYNDROME OU MALADIE RÉFÉRENCE OMIM*	AUTRES TUMEURS	AUTRES ANOMALIES	GÈNES (LOCUS)
Syndrome de Wermer Néoplasies endocriniennes multiples de type I OMIM 131100	adénomes des parathyroïdes Insulinomes, glucagonomes, gastrinomes Adénomes hypophysaire. Tumeurs neuroendocrines (carcinoïdes) diffuses bronchiques ou digestives Schwannomes	.	(11q13)
Syndrome de Li-Fraumeni OMIM 151623	Sarcomes des tissus mous Leucémies Adénocarcinomes du sein et pulmonaires Tumeurs cérébrales Tumeurs testiculaires Carcinomes du pancréas		TP53 (17p13) hCHK2 (22q12.1)
Syndrome de Wiedemann Beckwith OMIM 1306650	Néphroblastomes, Gonadoblastomes Neuroblastome Glioblastome Hépatoblastome, Pancréatoblastome, Rhabdomyosarcome	omphalocèle, macroglossie, gigantisme néonatal viscéromégalie Hypertrophie- hémicorporelle	(11p15)
les polyposes coliques familiales OMIM 175100	Polypose et cancer du colon Carcinomes biliaires et ampullomes Carcinomes thyroïdiens Hépatoblastomes Ostéosarcomes	Kystes sébacés Ostéomes hypertrophie rétinienne	APC (5q21-22)
Syndrome de Carney OMIM 605244	myxome cardiaque paragangliomes tumeurs pituitaires thyroïdiennes tumeurs des cellules de Sertoli, Schwannomes leïomyomes lentiginose cutanée		(2p16) (17q23-24)

(\*) Les caractéristiques cliniques et génétiques détaillées de ces syndromes (mode de transmission, gènes impliqués, mutations décrites) peuvent être consultées dans la base de données O.M.I.M. (**O**n line **M**endelian **I**nheritance in **M**en) éditée par V.A. McKusick, avec le numéro de référence correspondant indiqué dans le texte (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>).

malins de l'enfant, 50% de mutations germinales ont été retrouvées suggérant l'intérêt de rechercher un syndrome de Li-Fraumeni et des mutations germinales du gène TP53 devant un corticosurréalome de l'enfant. Les mutations du gène TP53 peuvent être faites par séquençage direct ou criblage de mutations SSCP ou DGGE. Un test fonctionnel (FASAY) (voir chapitre Tumeurs de vessie) est disponible et applicable en routine

Les critères définissant ce syndrome sont : un individu atteint de sarcome avant l'âge de 45 ans, un apparenté du 1<sup>er</sup> degré présentant un cancer avant l'âge de 45 ans, un apparenté au 1<sup>er</sup> degré ou au 2<sup>ème</sup> degré présentant un cancer avant l'âge de 45 ans ou un sarcome quelque soit l'âge.

#### *d) Tumeurs des cortico-surrénales dans divers syndromes tumoraux héréditaires*

##### • La polypose rectocolique familiale

Cette maladie **autosomique dominante** prédispose aux cancers colo-rectaux chez l'adulte jeune et est consécutive à une adénomatoze colique extensive. Elle est responsable de 1% des cancers colorectaux. Des tumeurs sont également observées dans d'autres sites anatomiques incluant des corticosurréalomes, des tumeurs de la thyroïde, du cerveau ou de la partie haute du tube digestif (estomac et intestin grêle). Certains signes cliniques participent au diagnostic comme l'hypertrophie congénitale de la couche pigmentaire de la rétine, des kystes sébacés, des ostéomes.

Les mutations qui prédisposent à la maladie touche **le gène APC** (5q21-22).

La **surveillance** de la maladie place le tube digestif au premier plan avec une surveillance annuelle par coloscopie dès l'âge de 10 ans et par fibroscopie gastroduodénale tous les 3 ans à partir de l'âge de 20 ans. Des adénomes et des corticosurréalomes malins ont été décrits [43] dans les manifestations extracoliques de ce syndrome.

##### • Le syndrome de Carney

C'est un syndrome rare. Familial dans 7% des cas, il est alors à transmission **autosomique dominante**. Deux locus en **2p16** [30] et en **17q23-24** ont été associés à ce syndrome. Il associe myxome cardiaque, lentiginose cutanée, des tumeurs surrénales [5] : hyperplasie nodulaire de la corticosurrénale avec syndrome de Cushing et parfois phéochromocytomes.

D'autres tumeurs endocrines (parangliomes) ou d'origine mésenchymateuse sont observées dans ce syndrome comme des tumeurs pituitaires, thyroïdiennes, gonadiques (tumeurs des cellules de Sertoli), des Schwanomes et des leiomyomes [34].

### **3. ALTÉRATIONS SOMATIQUES DANS LES CORTICOSURRÉNALOMES**

Les corticosurréalomes malins dérivent d'un même clone cellulaire alors que les corticosurréalomes bénins présentent une polyclonalité dans au moins 20% des cas [56].

Des mutations oncogéniques du gène de l'ACTH, activant de façon constitutive le récepteur de l'ACTH, ne semblent pas à l'origine de ces tumeurs, comme pouvait le laisser supposer un mécanisme physiopathologique simple. Les altérations génétiques les plus fréquemment retrouvées sont des délétions ou des mutations au locus **NEM 1** (11q13), p53 (17p13) (20%), des amplifications du gène **IGFII** (11p15) et des mutations des gènes **N-RAS** (33%) et des **protéines G** (gip2) (27%).

## **RÉFÉRENCES**

1. AGUIAR R.C., DAHIA P.L., SILL H., TOLEDO S.P., GOLDMAN J.M., CROSS N.C. Deletion analysis of the p16 tumour suppressor gene in pheochromocytomas. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;45(1):93-6.
2. AKATA D., HALILOGLU M., OZMEN M.N., AKHAN O. Bilateral cystic adrenal masses in the neonate associated with the incomplete form of Beckwith-Wiedemann syndrome. Pediatr Radiol 1997;27(1):1-2.
3. ALONSO A., TABOADA D., CERES L., BELTRAN J., OLAGUE R., NOGUES A. Intracranial calcification in a neonate with the Sturge Weber syndrome and additional problems. Pediatr Radiol 1979;8(1):39-41.
4. AL-SHEYYAB M., MUIR K.R., CAMERON A.H., RAA-FAT F., PINCOTT J.R., PARKES S.E., MANN J.R. Malignant epithelial tumours in children: incidence and aetiology. Med Pediatr Oncol 1993;21(6):421-8.
5. AMOROSO A., PASQUARELLI C., DI ROSA R., PAGGI A., ADDESSI M.A. [Pheochromocytoma-gastric leiomyoblastoma association. A possible expression of Carney's triad. A case report]. Recent Prog Med 1995;86(9):348-52.
6. ANDERSON R.J., LUFKIN E.G., SIZEMORE G.W., CARNEY J.A., SHEPS S.G., SILLIMAN Y.E. Acromegaly and pituitary adenoma with pheochromocytoma: a variant of multiple endocrine neoplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 1981;14(6):605-12.

7. AUBERT-PETIT G., BAUDIN E., CAILLEUX A.F., PELLEGRI G., ELIAS D., TRAVAGLI J.P., GIRAUD S., RICHARD S., SCHLUMBERGER M. [Neuro-endocrine tumors and von Hippel-Lindau disease. 3 cases]. *Presse Med* 1999;28(23):1231-4.
8. BRAUCH H., HOEPPNER W., JAHNIG H., WOHL T., ENGELHARDT D., SPELSBERG F., RITTER M.M. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4101-4.
9. BYRNE J.A., SIMMS L.A., LITTLE M.H., ALGAR E.M., SMITH P.J. Three non-overlapping regions of chromosome arm 11p allele loss identified in infantile tumors of adrenal and liver. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;8(2):104-11.
10. CARNEY J.A., HAYLES A.B. Alimentary tract manifestations of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *Mayo Clin Proc* 1977;52(9):543-8.
11. CARNEY J.A., SIZEMORE G.W., HAYLES A.B. Multiple endocrine neoplasia, type 2b. *Pathobiol Annu* 1978;8:105-53.
12. CARNEY J.A., SIZEMORE G.W., SHEPS S.G. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia, type 2: pheochromocytoma and its precursors. *Am J Clin Pathol* 1976;66(2):279-90.
13. CARNEY J.A., SIZEMORE G.W., TYCE G.M. Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2: the precursor of bilateral pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 1975;50(1):3-10.
14. CERNY J.C., JACKSON C.E., TALPOS G.B., YOTT J.B., LEE M.W. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type II: an example of the two-hit theory of neoplasia. *Surgery* 1982;92(5):849-52.
15. CHAPUIS Y., PITRE J., CONTI F., ABBOUD B., PRASJUDE N., LUTON J.P. Role and operative risk of bilateral adrenalectomy in hypercortisolism. *World J Surg* 1996;20(7):775-9; discussion 779-80.
16. CROSSEY P.A., ENG C., GINALSKA-MALINOWSKA M., LENNARD T.W., WHEELER D.C., PONDER B.A., MAHER E.R. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma. *J Med Genet* 1995;32(11):885-6.
17. DAHIA P.L., AGUIAR R.C., TSANACLIS A.M., BENDIT I., BYDLOWSKI S.P., ABELIN N.M., TOLEDO S.P. Molecular and immunohistochemical analysis of P53 in pheochromocytoma. *Br J Cancer* 1995;72(5):1211-3.
18. FORRESTER R.M. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Lancet* 1973;2(7819):47.
19. GOLDSTEIN R.E., O'NEILL J.A., JR., HOLCOMB G.W., 3RD, MORGAN W.M., 3RD, NEBLETT W.W., 3RD, OATES J.A., BROWN N., NADEAU J., SMITH B., PAGE D.L., ABUMRAD N.N., SCOTT H.W., JR. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229(6):755-64; discussion 764-6.
20. GORDON M.D. Sturge-Weber syndrome. *Radiography* 1975;41(491):253-5.
21. GORETZKI P.E., SIMON D., ROHER H.D. [Surgical concept in sporadic and familial pheochromocytoma]. *Zentralbl Chir* 1997;122(6):467-72.
22. GUILLAUSSEAU P.J., CALMETTES C., FEINGOLD N., FRANC B., GUILLAUSSEAU-SCHOLER C., MODIGLIANI E., SOBOL H. [Multiple endocrine neoplasms type 2. Recent aspects]. *Presse Med* 1991;20(44):2256-62.
23. HARTLEY A.L., BIRCH J.M., MARSDEN H.B., REID H., HARRIS M., BLAIR V. Adrenal cortical tumours: epidemiological and familial aspects. *Arch Dis Child* 1987;62(7):683-9.
24. HES F.J., FELDBERG M.A. Von Hippel-Lindau disease: strategies in early detection (renal-, adrenal-, pancreatic masses). *Eur Radiol* 1999;9(4):598-610.
25. ILIOPOULOS O., ENG C. Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms. *Semin Oncol* 2000;27(2):138-49.
26. ISHIDA O., ZEKI K., MORIMOTO I., YAMAMOTO S., FUJIHIRA T., ETO S. Germ line mutation in the RET proto-oncogene associated with familial multiple endocrine neoplasia type 2B: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25(3):104-8.
27. ITOH N., BECROFT D.M., REEVE A.E., MORISON I.M. Proportion of cells with paternal 11p15 uniparental disomy correlates with organ enlargement in Wiedemann-beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 2000;92(2):111-6.
28. KENADY D.E., MCGRATH P.C., SLOAN D.A., SCHWARTZ R.W. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Curr Opin Oncol* 1997;9(1):61-7.
29. KIMURA T., YOSHIMOTO K., YOKOGOSHI Y., SAITO S. Mutations in the cysteine-rich region of the RET proto-oncogene in patients diagnosed as having sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 1995;42(4):517-25.
30. KIRSCHNER L.S., TAYMANS S.E., STRATAKIS C.A. Characterization of the adrenal gland pathology of Carney complex, and molecular genetics of the disease. *Endocr Res* 1998;24(3-4):863-4.
31. KOSSEFF A.L., HERRMANN J., OPITZ J.M. The Wiedemann-Beckwith syndrome: genetic considerations and a diagnostic sign. *Lancet* 1972;1(7755):844.
32. LOUGHLIN K.R., GITTES R.F. Urological management of patients with von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* 1986;136(4):789-91.
33. MADDOCK I.R., MORAN A., MAHER E.R., TEARE M.D., NORMAN A., PAYNE S.J., WHITEHOUSE R., DODD C., LAVIN M., HARTLEY N., SUPER M., EVANS D.G. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33(2):120-7.
34. MARGULIES K.B., SHEPS S.G. Carney's triad: guidelines for management. *Mayo Clin Proc* 1988;63(5):496-502.
35. MOLEY J.F., BROTHER M.B., FONG C.T., WHITE P.S.,

- BAYLIN S.B., NELKIN B., WELLS S.A., BRODEUR G.M. Consistent association of 1p loss of heterozygosity with pheochromocytomas from patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Cancer Res* 1992;52(4):770-4.
36. MOLEY J.F., WALLIN G.K., BROTHER M.B., KIM M., WELLS S.A., JR., BRODEUR G.M. Oncogene and growth factor expression in MEN 2 and related tumors. *Henry Ford Hosp Med J* 1992;40(3-4):284-8.
  37. MULLER S., GADNER H., WEBER B., VOGEL M., RIEHM H. Wilms' tumor and adrenocortical carcinoma with hemihypertrophy and hamartomas. *Eur J Pediatr* 1978;127(3):219-26.
  38. MUNN S.R., VAN HEERDEN J.A., SIZEMORE G.W., CARNEY J.A., PALOYAN E., GAU F.C. Long-term follow-up of a kindred with multiple endocrine neoplasia type IIA. *Aust N Z J Surg* 1989;59(9):683-9.
  39. NEUMANN H.P., BENDER B.U., REINCKE M., EGGSTEIN S., LAUBENBERGER J., KIRSTE G. Adrenal-sparing surgery for pheochromocytoma [see comments]. *Br J Surg* 1999;86(1):94-7.
  40. NEUMANN H.P., REINCKE M., BENDER B.U., ELSNER R., JANETSCHKE G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2608-10.
  41. OKAZAKI M., MIYA A., TANAKA N., MIKI T., YAMAMOTO M., MOTOMURA K., MIYAUCHI A., MORI T., TAKAI S. Allele loss on chromosome 10 and point mutation of ras oncogenes are infrequent in tumors of MEN 2A. *Henry Ford Hosp Med J* 1989;37(3-4):112-5.
  42. O'RIORDAIN D.S., YOUNG W.F., JR., GRANT C.S., CARNEY J.A., VAN HEERDEN J.A. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996;20(7):916-21; discussion 922.
  43. PAINTER T.A., JAGELMAN D.G. Adrenal adenomas and adrenal carcinomas in association with hereditary adenomatosis of the colon and rectum. *Cancer* 1985;55(9):2001-4.
  44. PARKIN J.L. Familial multiple glomus tumors and pheochromocytomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90(1 Pt 1):60-3.
  45. PEARSON A.D., CRAFT A.W., RATCLIFFE J.M., BIRCH J.M., MORRIS-JONES P., ROBERTS D.F. Two families with the Li-Fraumeni cancer family syndrome. *J Med Genet* 1982;19(5):362-5.
  46. RICHARD S., GIRAUD S., BEROUD C., CARON J., PENFORNIS F., BAUDIN E., NICCOLI-SIRE P., MURAT A., SCHLUMBERGER M., PLOUIN P.F., CONTEDEVOLX B. [Von Hippel-Lindau disease: recent genetic progress and patient management. Francophone Study Group of von Hippel-Lindau Disease (GEFVH)]. *Ann Endocrinol* 1998;59(6):452-8.
  47. SADDI S.R., MILLER N.R., TAMARGO R., WITYK R. Bilateral optic neuropathy associated with diffuse cerebral angiomatosis in Sturge-Weber syndrome. *J Neuroophthalmol* 2000;20 (1):28-31.
  48. SALASSA T.M., WEEKS R.E., NORTHCUTT R.C., CARNEY J.A. Primary aldosteronism and malignant adrenocortical neoplasia. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1975;86:163-72.
  49. SARKAR R., THOMPSON N.W., MCLEOD M.K. The role of adrenalectomy in Cushing's syndrome. *Surgery* 1990;108(6):1079-84.
  50. SCHIMKE R.N. Multiple endocrine adenomatosis syndromes. *Adv Intern Med* 1976;21:249-65.
  51. SHIN E., FUJITA S., TAKAMI K., KURAHASHI H., KURITA Y., KOBAYASHI T., MORI T., NISHISHO I., TAKAI S. Deletion mapping of chromosome 1p and 22q in pheochromocytoma. *Jpn J Cancer Res* 1993;84(4):402-8.
  52. SKOGSEID B., RASTAD J., GOBL A., LARSSON C., BACKLIN K., JUHLIN C., AKERSTROM G., OBERG K. Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1995;118(6):1077-82.
  53. SOBOL H., NAROD S.A., SCHUFFENECKER I., AMOS C., EZEKOWITZ R.A., LENOIR G.M. Hereditary medullary thyroid carcinoma: genetic analysis of three related syndromes. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine. *Henry Ford Hosp Med J* 1989;37(3-4):109-11.
  54. SOTELO-AVILA C., GOOCH W.M.D. Neoplasms associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Perspect Pediatr Pathol* 1976;3:255-72.
  55. STRATAKIS C.A., BALL D.W. A concise genetic and clinical guide to multiple endocrine neoplasias and related syndromes [In Process Citation]. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(5):457-65.
  56. STRATAKIS C.A., JENKINS R.B., PRAS E., MITSIADIS C.S., RAFF S.B., STALBOERGER P.G., TSIGOS C., CARNEY J.A., CHROUSOS G.P. Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentation, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3607-14.
  57. TANAKA N., NISHISHO I., YAMAMOTO M., MIYA A., SHIN E., KARAKAWA K., FUJITA S., KOBAYASHI T., ROULEAU G.A., MORI T., ET AL. Loss of heterozygosity on the long arm of chromosome 22 in pheochromocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;5(4):399-403.
  58. TAYLOR W.N. Urological implications of the bekwit-wiedemann syndrome. *J Urol* 1981;125(3):439-41.
  59. TLILI-GRAIESS K., GHARBI-JEMNI H., GOLLI M., SEBOUI H., ABBASSI-BAKIR D., ALLEGUE M., KRAIEM C., JEDDI M. [Adrenal tumors in Beckwith-Wiedemann syndrome. Apropos of a case]. *J Radiol* 1994;75(6-7):395-8.
  60. VAN HEERDEN J.A., ROLAND C.F., CARNEY J.A., SHEPS S.G., GRANT C.S. Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma(s). *World J Surg* 1990;14(3):325-9.

61. VAN HEERDEN J.A., SIZEMORE G.W., CARNEY J.A., BRENNAN M.D., SHEPS S.G. Bilateral subtotal adrenal resection for bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia, type IIa: a case report. *Surgery* 1985;98(2):363-6.
62. VAN HEERDEN J.A., SIZEMORE G.W., CARNEY J.A., GRANT C.S., REMINE W.H., SHEPS S.G. Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *World J Surg* 1984;8(4):612-21.
63. VAUGHAN W.G., SANDERS D.W., GROSFELD J.L., PLUMLEY D.A., RESCORLA F.J., SCHERER L.R., 3RD, WEST K.W., BREITFELD P.P. Favorable outcome in children with Beckwith-Wiedemann syndrome and intraabdominal malignant tumors. *J Pediatr Surg* 1995;30(7):1042-4; discussion 1044-5.
64. WALTHER M.M., KEISER H.R., CHOYKE P.L., RAYFORD W., LYNE J.C., LINEHAN W.M. Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J Urol* 1999;161(2):395-8.
65. WALTON G.R., PENG B.C., BERDON W.E., COLLINS M.H., HENSLE T.W. Cystic adrenal masses in the neonate associated with hemihypertrophy and the relation to the Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Urol* 1991;146(2 ( Pt 2)):580-2.
66. WEBB T.A., SHEPS S.G., CARNEY J.A. Differences between sporadic pheochromocytoma and pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia, type 2. *Am J Surg Pathol* 1980;4(2):121-6.
67. YOSHIMOTO K., KIMURA T., TANAKA C., MORITANI M., IWAHANA H., ITAKURA M. Absence of mutations at codon 768 of the RET proto-oncogene in sporadic and hereditary pheochromocytomas. *Endocr J* 1996;43 (1): 109-14.