

Syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome

A propos d'un cas et revue de la littérature

Anne Dysseleer¹, Dominique Maiter²

Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from pheochromocytoma: a case report and literature review

Pheochromocytoma is a rare cause of Cushing's syndrome (<0.5% of cases) due to ectopic ACTH secretion. This condition proves very challenging regarding both diagnosis and treatment.

Our case report illustrates the necessity of a thorough endocrinological investigation for all adrenal incidentalomas, particularly in the presence of clinical symptoms indicative of excessive hormonal secretion.

We also show that Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion displays some typical characteristics as compared to the more common pituitary Cushing's disease.

Furthermore, we conducted a literature review regarding Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion from pheochromocytomas.

KEY WORDS

pheochromocytoma, Cushing's syndrome, ectopic ACTH secretion

Un phéochromocytome est une cause exceptionnelle de syndrome de Cushing (< 0,5% des cas) par sécrétion ectopique d'ACTH. Cette entité pose de réelles difficultés tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Le cas décrit va nous permettre d'illustrer la nécessité de réaliser un bilan endocrinologique détaillé face à tout incidentalome surrénalien, en particulier lorsque le patient présente des symptômes et signes cliniques évocateurs d'une possible hypersécrétion hormonale.

Nous montrerons également que lorsqu'il est lié à une sécrétion ectopique d'ACTH, le syndrome de Cushing présente quelques caractéristiques particulières, par rapport à la maladie de Cushing hypophysaire, plus fréquente.

De plus, une revue de la littérature concernant le syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique par un phéochromocytome a été réalisée.

Que nous apporte cet article ?

Bien que l'entité décrite soit exceptionnelle, elle permet d'illustrer la nécessité de réaliser un bilan endocrinologique détaillé face à tout incidentalome surrénalien, en particulier lorsque le patient présente des symptômes et signes cliniques évocateurs d'une possible hypersécrétion hormonale. Parmi ceux-ci, l'hypertension artérielle sévère ou rebelle au traitement reste à l'avant-plan.

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing ou hypercorticisme endogène (non lié à la prise chronique de glucocorticoïdes) est une affection rare, avec une incidence annuelle d'environ 3 à 4 nouveaux cas par million d'habitants (1-4). Environ 80% des cas sont en rapport avec une sécrétion inappropriée de corticotropine (ACTH) et la majorité de ces patients ont un adénome hypophysaire corticotrope (maladie de Cushing) (1, 4, 5). Une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur neuro-endocrine bénigne ou maligne est une cause beaucoup plus rare d'hypercorticisme (environ 10% des cas) (6,7). Il s'agit le plus souvent d'une tumeur carcinoïde pulmonaire ou thymique, d'une tumeur neuro-endocrine pancréatique ou d'un cancer pulmonaire à petites cellules. Très exceptionnellement, cette tumeur peut être un phéochromocytome et seulement une cinquantaine de cas ont été décrits dans la littérature (8-14).

Nous rapportons ici le cas d'une patiente âgée de 54 ans chez qui une masse surrénalienne est mise en évidence à l'occasion de la réalisation d'un scanner pour douleurs abdominales. Le bilan endocrinologique de cet incidentalome surrénalien permet de diagnostiquer un phéochromocytome sécrétant à la fois des catécholamines et de l'ACTH, responsable d'un syndrome de Cushing ectopique sévère.

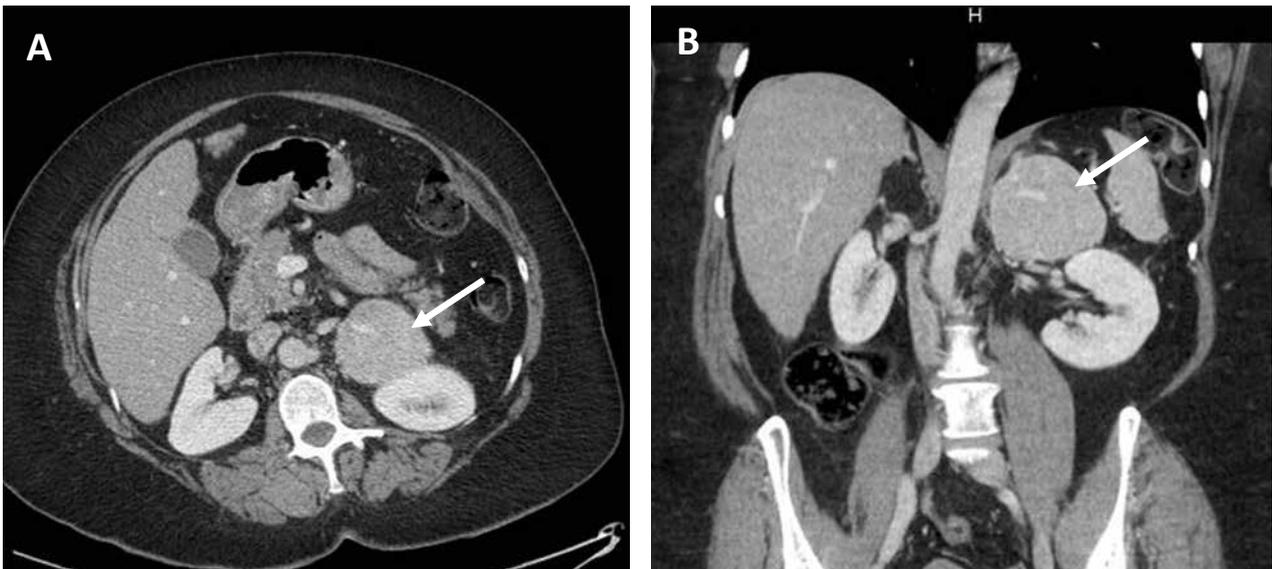
CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 54 ans est hospitalisée pour état subfébrile et douleurs abdominales. Comme autres plaintes, elle rapporte spontanément une fatigue anormale avec perte de force musculaire, un syndrome polyuro-polydypsique ainsi qu'une perte de poids de 10 kg en 1 mois. Dans ses antécédents, on relève un tabagisme interrompu depuis 15 ans, un éthylisme chronique (une bouteille de vin par jour), une hypertension artérielle instable, une dyslipidémie et un asthme atopique. Son traitement habituel comprend de l'omeprazole, un anticalcique (amlodipine 5mg 1/j), de la furosémide (40 mg/jour), de l'acide acétylsalicylique (80 mg/jour) et un puff à base de budésonide et formotérol.

L'examen clinique objective une obésité tronculaire, un faciès arrondi et rougeaud, une TA normale sous traitement à 120/60 mmHg, une hépatomégalie, des vergetures, une peau fine, de l'acné dans le dos ainsi qu'un hirsutisme au niveau du visage. La biologie à l'admission démontre un syndrome inflammatoire, une hypokaliémie (3,1 mEq/l), une cholestase, une cytolyse modérée ainsi qu'un diabète sucré avec une glycémie non à jeun à 321 mg/dl et une HbA1c à 6,8%. Un CT-scanner de l'abdomen est demandé. Cet examen révèle une cholécystite avec hydrops vésiculaire, ainsi qu'une masse charnue bien délimitée de forme arrondie, de 75 mm de diamètre, développée dans la région surrénalienne gauche (Figures 1A et 1B)

La patiente est alors interrogée à nouveau et une anamnèse plus fouillée révèle qu'elle présente depuis plusieurs semaines des malaises accompagnés de céphalées, de palpitations, de sudations, de douleurs rétro-sternales et de tremblements. Ceux-ci sont concomitants à des poussées hypertensives.

Figure 1.



CT scan abdominal réalisé à l'admission de la patiente (A : coupe horizontale après injection de contraste ; B : coupe axiale après injection de produit de contraste). Les deux coupes montrent la présence indiquée par une flèche d'une tumeur surrénalienne gauche, bien délimitée, de forme arrondie, légèrement hétérogène et mesurant, de 75 mm de grand diamètre.

Devant ce tableau clinique et paraclinique, un bilan endocrinien complet est rapidement demandé et les principaux résultats sont repris dans le tableau 1. L'excrétion urinaire d'adrénaline, noradrénaline, métanéphrine, normétanéphrine et acide vanilylmandélique (VMA) est nettement augmentée à deux reprises, en faveur du diagnostic de phéochromocytome surrénalien. La cortisolurie de 24 h est également pathologique sur deux collectes. Le rythme de sécrétion du cortisol et de l'ACTH est altéré et les valeurs d'ACTH sont élevées, en faveur d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Un test de freinage court par dexaméthasone (1mg à 23h) démontre une absence de suppression du cortisol matinal (61,7 µg/dl ; valeur normale < 1,8) et le test de freinage long ou test de Liddle démontre également une absence de suppression du cortisol et de l'ACTH (tableau 1). Un syndrome de Cushing ACTH-dépendant est donc également diagnostiqué chez la patiente et l'hypothèse

principale est qu'il s'agit d'une sécrétion ectopique d'ACTH par le phéochromocytome. Parmi les marqueurs tumoraux de tumeur neuro-endocrine, les dosages de la calcitonine et de la neurone-spécific enolase (NSE) sont normaux, alors que la chromogranine est très élevée à 1110 µg/l (mais sous traitement par inhibiteur de la pompe à protons).

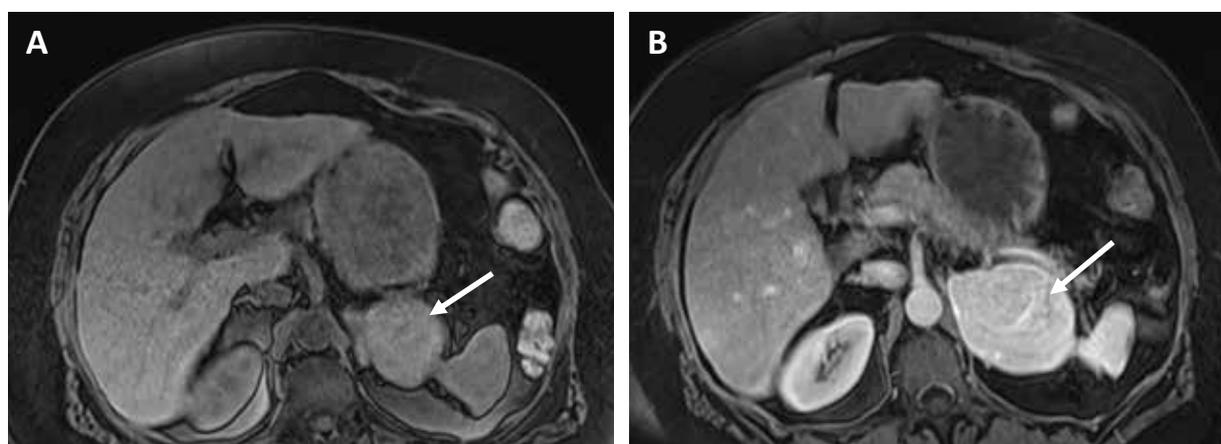
Une IRM des surrénales est également réalisée et confirme la présence d'une masse charnue bien délimitée de forme arrondie, de 75 mm de diamètre développée dans la région surrénalienne gauche. Elle est hypo-intense en T1 et hyper-intense en T2 et rehausse fortement après injection de Gadolinium (Figures 2A et 2B). La scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine marquée à l'iode¹²³ démontre une importante accumulation du traceur en projection de la loge surrénale gauche mais pas d'autre foyer controlatéral ou à distance. La tomoscintigraphie par émission de positrons au FDG démontre une fixation modérée (SUV max 8) au niveau de la tumeur, sans autre foyer d'hyperfixation pathologique.

Tableau 1. Principaux résultats du bilan hormonal préopératoire

Paramètre	Jour 1	Jour 2	Valeurs normales
Adrénaline urinaire	199	239	3-30 µg/24h
Noradrénaline urinaire	100	113	10-110 µg/24h
Métanéphrines urinaires	10.068	15.433	10-400 µg/24h
Normétanéphrines urinaires	2931	4306	20-500 µg/24h
VMA urinaire	16,4	18,1	< 6,5 mg/24h
Cortisolurie	386	389	12-100 µg/24h
Cortisol 08h	19,0	-	4,3-22,4 µg/dl
Cortisol 20h	15,3	-	3,1-12,0 µg/dl
ACTH 08h	43,0	-	9-52 pg/ml
ACTH 20h	18,5	-	5-30 pg/ml
Cortisol après test de Liddle*	28,2	-	< 1,8 µg/dl
ACTH après test de Liddle*	84,6	-	< 20 pg/ml

VMA : acide vanilylmandélique ; *test de Liddle : administration de 0.5 mg de dexaméthasone/6 heures pendant 2 jours consécutifs.

Figure 2.



Imagerie par résonance magnétique (IRM) en pondération T2, avant (A) et après injection de gadolinium (B). La tumeur surrénalienne indiquée par les flèches est hyper-intense par rapport à la rate et prend le contraste de manière importante.

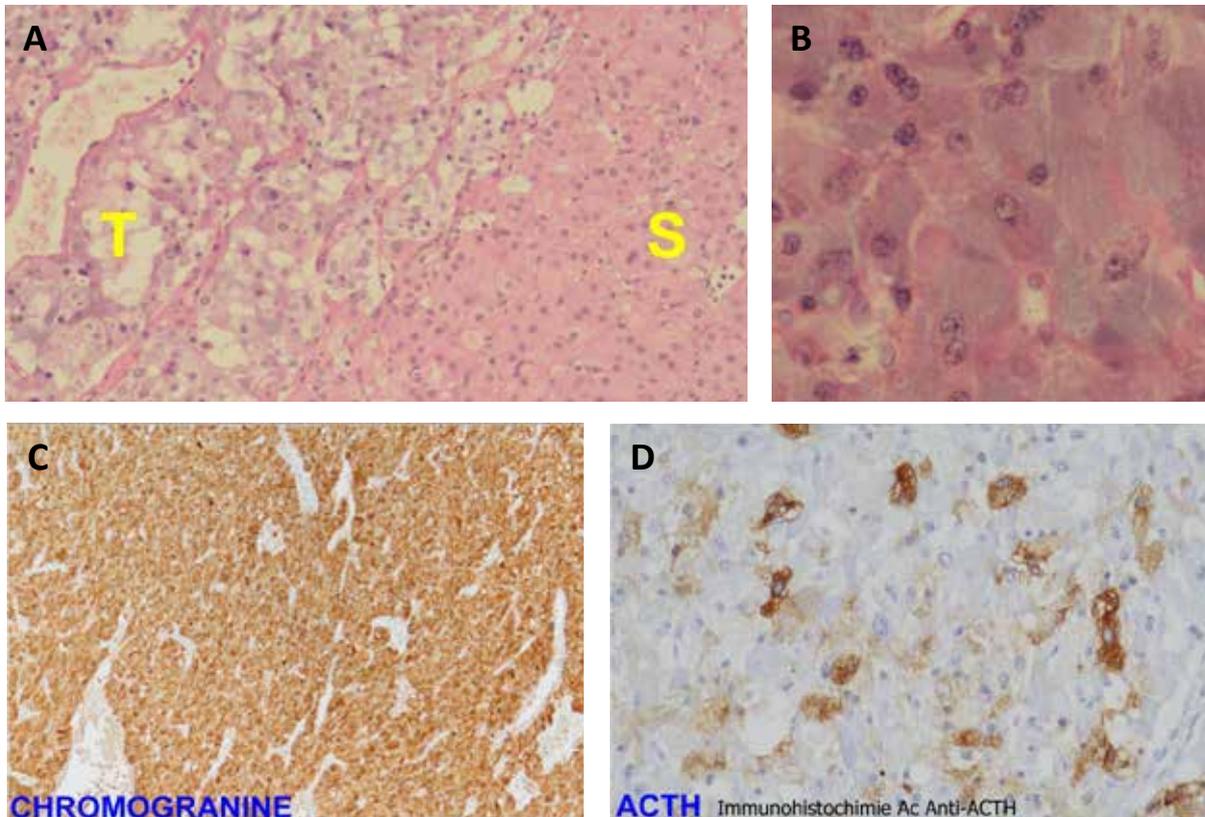
La patiente va développer une thrombose veineuse profonde tibio-péronnière gauche qui sera traitée par héparine de bas poids moléculaire durant 5 mois.

La patiente est alors préparée à la chirurgie par traitement anticalcique (Rydene 45 mg 2/J) et va bénéficier d'une surrénalectomie gauche par voie coelioscopique, d'une biopsie hépatique ainsi que d'une cholécystectomie, sans complications. La biopsie hépatique démontre un stade pré-cirrhotique, probablement lié à une toxicité éthylique chronique. La tumeur surrénalienne mesure 8 cm de diamètre et correspond à un phéochromocytome dont la résection est complète. Bien que richement vascularisée, cette tumeur ne présente pas de caractéristique histologique suspecte (pas de nécrose tumorale, de caractère infiltrant ou d'embolie vasculaire néoplasique;

activité mitotique très faible et index de prolifération Ki67 à moins de 5%) (Figures 3A et 3B). Toutes les cellules tumorales expriment fortement la chromogranine (Figure 3C) et un grand nombre d'entre elles sont positives en immunohistochimie pour l'ACTH (Figure 3D).

En postopératoire, la patiente est traitée par de l'hydrocortisone, traitement qui reste encore aujourd'hui nécessaire 8 ans après l'intervention chirurgicale. Depuis la surrénalectomie, la tension artérielle s'est normalisée, le diabète est correctement traité par régime seul et la patiente a arrêté toute consommation de boissons alcoolisées. Les catécholamines urinaires sont normales.

Figure 3.



Examen histologique et immunohistochimique de la tumeur surrénalienne qui s'avère être un phéochromocytome exprimant l'ACTH. **(A)** Agrandissement 40x. La glande est largement occupée par une lésion tumorale bien circonscrite, non encapsulée, formée de cellules généralement volumineuses, disposées en trabécules ou en plages plus compactes. La limite entre la tumeur (T) et la surrénale normale (S) reste bien nette. **(B)** Agrandissement 100x. Les cellules ont un cytoplasme le plus souvent abondant, granulaire, à prédominance basophile mais avec des inclusions éosinophiles. Les noyaux sont vésiculeux ou hyperchromatiques, relativement petits et réguliers. Dans quelques cellules isolées, les noyaux sont irréguliers ou nucléolés. L'activité mitotique est faible et la tumeur est richement vascularisée. **(C)** Toutes les cellules expriment fortement la chromogranine, ce qui démontre la nature neuroendocrine de la tumeur. **(D)** Immunohistochimie avec des anticorps anti-ACTH : un grand nombre de cellules tumorales isolées présentent une positivité cytoplasmique pour l'ACTH (sécrétion ectopique).

DISCUSSION

Nous rapportons le cas relativement exceptionnel d'un syndrome de Cushing secondaire à une sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome symptomatique. Une cinquantaine de cas similaires ont été décrits dans la littérature (8-14) et cette entité pathologique peut poser des difficultés sur le plan diagnostique, d'abord parce qu'elle est rare. Un phéochromocytome n'est en effet la source d'une sécrétion ectopique d'ACTH que dans 5% des cas (9). En outre, sur le plan clinique, la symptomatologie peut être variée, se rapprochant tantôt de celle d'un hypercorticisme chronique, tantôt de celle du phéochromocytome, et le plus souvent d'une combinaison des deux (8-10).

Dans le cas décrit ici, le diagnostic a été facilité par la mise en évidence rapide d'une tumeur surrenalienne dont les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et scintigraphiques évoquaient d'emblée la présence d'un phéochromocytome. En particulier, l'excrétion urinaire des métanéphrines, le principal marqueur biologique du phéochromocytome (15), était extrêmement augmentée. Les caractéristiques de la tumeur à l'IRM et la scintigraphie à la MIBG confirmaient bien ce diagnostic. Il s'agissait a priori d'un phéochromocytome bénin au vu de l'absence de localisation extra-surrenalienne et des résultats de l'analyse histologique. Notons toutefois qu'il n'est jamais possible de prévoir avec certitude l'évolution de ce type de tumeurs sur base de l'histologie seule et un suivi prolongé est recommandé (16).

Le diagnostic positif d'un syndrome de Cushing, évoqué par la clinique, repose avant tout sur le bilan hormonal. Trois investigations sont classiquement proposées en première intention: une évaluation quantitative de la production journalière du cortisol par la mesure du cortisol libre urinaire (CLU), une évaluation qualitative de l'intégrité du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (le test de freinage 'minute' par dexaméthasone) et une estimation de la diminution du cortisol en fin de journée par le dosage du cortisol salivaire vespéral. Tous ces tests ont leurs forces et leurs faiblesses pour le dépistage d'un syndrome de Cushing et leur valeur diagnostique a été discutée dans plusieurs revues publiées (4, 5, 17, 18). Dans le cas de notre patiente, seuls les deux premiers tests ont été réalisés et ils étaient nettement pathologiques.

Le syndrome de Cushing doit ensuite être confirmé par d'autres tests plus robustes mais aussi plus contraignants comme l'analyse du rythme circadien du cortisol plasmatique ou le test de freinage long par dexaméthasone à faibles doses ou test de Liddle (4, 17, 18). L'absence d'abaissement du taux de cortisol en dessous du seuil de 140 nMol (5 µg/dl) à ce test permet généralement de confirmer un syndrome de Cushing quelle qu'en soit la nature (17), ce qui était bien le cas de notre patiente.

L'étape ultérieure du cheminement diagnostique consiste à rechercher la cause de l'hypercorticisme, en recourant au dosage de l'ACTH, à l'imagerie, à un test de freinage par dexaméthasone à fortes doses et/ou à un test de

stimulation par CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*) (4, 17). En particulier, il est intéressant de noter que parmi les patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH, 98% des patients ne répondent pas à l'un des deux tests (6, 7). Dans les cas douteux, un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs avec dosages d'ACTH avant et après stimulation par CRH peut s'avérer nécessaire afin d'identifier formellement la source, hypophysaire ou ectopique, de la sécrétion anormale d'ACTH (4, 17). Dans le cas rapporté ici, ces tests n'ont pas dû être réalisés car l'exploration diagnostique a rapidement conduit à la mise en évidence à la fois d'un syndrome de Cushing présentant de nombreuses caractéristiques d'une sécrétion ectopique d'ACTH et d'une tumeur surrenalienne suspecte de phéochromocytome. De même, un cathétérisme des sinus pétreux n'a été nécessaire que dans une minorité des cas rapportés de sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome (9).

Lorsqu'il est lié à une sécrétion ectopique d'ACTH, le syndrome de Cushing présente en effet quelques caractéristiques particulières (6-9), par rapport à la maladie de Cushing hypophysaire, plus fréquente. L'hypercorticisme est souvent plus sévère et est responsable d'une hypokaliémie en rapport avec les effets minéralocorticoïdes du cortisol en excès. Ainsi, une hypokaliémie est présente chez seulement 10% des patients avec maladie de Cushing, mais dans 74 à 95% des cas de sécrétion ectopique d'ACTH (6, 7, 9, 19). Les taux d'ACTH sont aussi plus élevés que lors d'une maladie de Cushing, bien qu'il y ait un chevauchement important des valeurs (4, 5). L'observation de concentrations normales d'ACTH est en effet possible dans le syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique d'ACTH (19).

En 1979, Forman *et al.* ont proposé une série de 5 critères diagnostiques pour affirmer la présence d'un syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique d'ACTH par un phéochromocytome (12). Ces critères ont ensuite été affinés par Chen *et al.* en 1995 (13). Ces critères sont les suivants: (i) un hypercorticisme biologique et clinique bien démontré; (ii) des taux élevés d'ACTH; (iii) l'évidence biochimique et radiologique d'un phéochromocytome; (iv) la disparition des symptômes liés à l'hypercorticisme et à l'excès de catécholamines après surrenalectomie unilatérale; (v) la normalisation rapide des taux d'ACTH après exérèse de la tumeur surrenalienne. On pourrait y ajouter un 6^{ème} critère: (vi) la mise en évidence immunohistochimique de l'ACTH au sein de la tumeur médullo-surrenalienne. Notre patiente répondait bien à tous ces critères. En particulier, l'excrétion urinaire de cortisol et des catécholamines s'est rapidement normalisée et 8 ans après la surrenalectomie, elle reste en rémission complète, avec même persistance d'une insuffisance corticotrope justifiant la poursuite d'un traitement par hydrocortisone.

En 2009, Nijhoff *et collègues* ont revu une série de 24 cas rapportés dans la littérature depuis 1979 et présentant une pathologie similaire à notre patiente (8). En 2012, Ballav *et al.* ont repris les caractéristiques de cette série en y ajoutant un 25^{ème} cas (9). Ils ont aussi revu les dossiers de 363 patients ayant présenté une sécrétion ectopique

d'ACTH et ont rapporté qu'un phéochromocytome en était la cause chez seulement 19 patients (5,2%). Les 25 patients rapportés dans ces deux séries étaient en grande majorité des femmes (22 sur 25) et étaient âgés de 12 à 75 ans (âge moyen 47 ans). Vingt-et-un sujets présentaient une hypokaliémie, 19 une hypertension artérielle (HTA), qui était sévère dans plus d'un tiers des cas, et 21 étaient diabétiques. Ces deux dernières manifestations sont liées à la coexistence d'un hypercorticisme et d'un phéochromocytome. Ceci pourrait expliquer la prévalence plus élevée d'hypertension artérielle et de diabète dans cette pathologie par rapport au syndrome de Cushing toute cause confondue où l'on ne retrouve que 30 à 40% de diabète et 50 à 60% d'HTA (21,22). La plupart de ces 25 patients présentaient une tumeur surrénalienne de grande taille (entre 2 et 6 cm), et dans plus de 90% des cas, les symptômes liés au phéochromocytome étaient évidents. Seulement 3 sujets sur 25 ne présentaient pas de symptômes en lien avec la sécrétion excessive de catécholamines. Deux cas décrits se déroulaient durant la grossesse, l'un compliqué de pré-éclampsie et décès fœtal, l'autre de pré-éclampsie, septicémie et décès maternel.

En 2012, Kirkby-Bott *et al.* ont analysé les dossiers de 16 patients présentant un phéochromocytome avec une sécrétion hormonale ectopique, patients opérés dans neuf hôpitaux français ou belges, sur une période allant de 1978 à 2009 (10). Ces patients représentaient 1% de tous les phéochromocytomes opérés durant cette période au sein des mêmes centres. Huit sécrétions hormonales

ectopiques différentes ont été mise en évidence : calcitonine, VIP, testostérone, rénine, aldostérone, IL-6, cortisol et ACTH. Parmi ces 16 tumeurs, 6 étaient immunologiquement positive pour l'ACTH et tous ces patients avaient un syndrome de Cushing franc (10).

Enfin, plus récemment, Flynn *et al.* ont repris une série de 29 patients avec sécrétion ectopique d'ACTH secondaire à un phéochromocytome en se basant sur les critères de Chen et collègues (11). La plupart d'entre eux avaient déjà été inclus dans les études susmentionnées (9-11). Ils y ajoutent le cas d'une 30^{ème} patiente âgée de 63 ans qui va malheureusement décéder au décours d'une perforation intestinale, illustrant la morbidité et la mortalité importantes pouvant être liés à cette entité. Celles-ci sont à la fois liées au syndrome de Cushing, notamment sur les plans cardio-vasculaire, infectieux et osseux (23) et au phéochromocytome, dont la mortalité péri-opératoire est de 0 à 7% et les complications péri-et post-opératoires endéans les 30 jours vont de 3 à 36% (24).

En conclusion, un phéochromocytome est une cause exceptionnelle de syndrome de Cushing (< 0,5% des cas), par sécrétion ectopique d'ACTH. Cette entité pose de réelles difficultés tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. En raison de ses complications potentiellement très sévères, elle requiert un diagnostic précoce et une prise en charge spécialisée, avec préparation adéquate du patient à la chirurgie surrénalienne (25).

RÉFÉRENCES

- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015; 7:281-93.
- Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, *et al.* Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:117-23.
- Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Apr;40(4):479-84.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015 ; 386: 913-927.
- Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1451-1459.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4955-62.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, *et al.* The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 371-7.
- Nijhoff MF, Dekkers OM, Vleming LJ, Smit JWA, Romijn JA, Pereira AM. ACTH-producing pheochromocytoma : Clinical considerations and concise review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2009; 20: 682-685.
- Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitaki N, Ansorge O, Grossman A. Mini-review : pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. *Endocrine* 2012; 42: 69-73.
- Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps JL, Trésallet C, *et al.* Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma : a francophone observational study. *World J Surg.* 2012; 36: 1382-1388.
- Flynn E, Baqar S, Liu D, Ekinci EI, Farrell S, Zajac JD, *et al.* Bowel perforation complicating an ACTH-secreting pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016; 16-0061; doi: 10.1530/EDM-16-0061
- Forman BH, Marban E, Kayne RD, Passarelli NM, Bobrow SN, Livolsi VA *et al.* Ectopic ACTH Syndrome due to pheochromocytoma : Case Report and review of the literature. *Yale J Biol Med.* 1979 ; 52: 181-189.
- Chen H, Doppman JL, Chrousos GP, Norton JA, Nieman LK, Udelsman R. Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas : the exception to the rule. *Surgery.* 1995 ; 118: 988-995.
- Jenan N, Gabi M, Milhem, Yara E, Tovar, Emhemmid S. *et al.* Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature, *Journal of the Endocrine Society,* July 2018, Vol. 2: 621-630.
- Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract.* 2015; 21: 406-12.

RÉFÉRENCES

16. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174: G1-G10.
17. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47: 259-273.
18. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, *et al.* Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1553-62.
19. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 970:134-144.
20. Salgado LR, Fragoso MCB, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MAA, de Mendonça BB. Ectopic ACTH syndrome : our experience with 25 cases. *European Journal of Endocrinology* 2006 ; 155: 725-733.
21. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, *et al.* Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol.* 2014; 170: 311-9.
22. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Amitai O, Nadler V, *et al.* Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine.* 2018; doi: 10.1007/s12020-018-1709-y.
23. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 611-29.
24. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1480-6.
25. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4069-79.

AFFILIATIONS

1. Service d'Endocrinologie et Diabétologie, Centre Hospitalier de l'Ardenne, Libramont, Belgique
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. ANNE DYSSLEER

Centre Hospitalier de l'Ardenne
Service d'Endocrinologie et Diabétologie
Avenue de Houffalize 35
B-6800 Libramont-Chevigny
anne.dysseleer@vivalia.be