A. GARNIER, G. DESCHENES
Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, PARIS.

Phéochromocytome et HTA vasopressive

Les phéochromocytomes, très rares chez l'enfant, sont des tumeurs sécrétant des catécholamines, entraînant une HTA pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La reconnaissance de ces tumeurs est donc essentielle, ce d'autant que leur exérèse chirurgicale s'accompagne souvent d'une guérison complète. Les phéochromocytomes peuvent se présenter sous forme de cas sporadiques ou s'intégrer dans le cadre de maladies familiales, généralement autosomiques dominantes.

Il est important de connaître les situations cliniques entraînant une sécrétion accrue de catécholamines pouvant mimer la symptomatologie d'un phéochromocytome.

Les phéochromocytomes sont très rares chez l'enfant et représentent moins de 2 % des étiologies d'HTA [1]. Ces tumeurs sont constituées de cellules chromaffines dérivant de la crête neurale. Elles synthétisent de façon excessive des catécholamines, principalement de la norépinéphrine et de l'épinéphrine. C'est leur libération ainsi qu'une activation accrue du système nerveux sympathique qui est responsable de la symptomatologie. La localisation principale des phéochromocytomes est la médullosurrénale.

Chez l'enfant, des tumeurs extrasurrénaliennes sont retrouvées dans 30 à 60 % des cas et les localisations multiples sont fréquentes [2]. Les phéochromocytomes extrasurrénaliens ont comme point de départ des ganglions sympathiques de localisation para-aortique, vésicale, cervicale ou thoracique.

Les formes malignes se définissent par un envahissement locorégional et/ou une récidive à distance de la chirurgie. Ces formes ne représentent que 10 % des phéochromocytomes de l'adulte contre 47 % dans une série pédiatrique récente [3].

Les phéochromocytomes de l'enfant peuvent être sporadiques ou familiaux. Les formes familiales correspondent, en majorité, à des néoplasies endocriniennes multiples ou à une maladie de Von Hippel-Lindau.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

1. – Présentation clinique

La triade classique associe des épisodes paroxystiques de sueurs, de palpitations et de céphalées, associés à des poussées hypertensives paroxystiques. En pratique, ces signes ne sont que rarement présents simultanément. Chez l'enfant, l'hypertension est plus volontiers permanente que paroxystique.

On retrouve aussi fréquemment des signes en rapport avec un effet de masse lié à la tumeur (distension abdominale, douleurs lombaires). D'autres signes

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

secondaires peuvent être présents : pâleur, hypotension orthostatique, diarrhée ou constipation, un syndrome polyuropolydipsique.

Il faudra systématiquement rechercher des signes cliniques pouvant orienter vers une forme familiale de phéochromocytome.

2. – Dosages des catécholamines et de leurs métabolites

Le dosage des catécholamines et de leurs métabolites est l'étape essentielle au diagnostic de phéochromocytome. Les dosages plasmatiques sont possibles, mais il existe une grande variabilité dans la sécrétion des catécholamines. La spécificité de ces dosages est donc assez mauvaise, raison pour laquelle on les réserve au dépistage de tumeurs dans des formes familiales ou aux situations dans lesquelles les dosages urinaires ne sont pas contributifs.

Le test le plus sensible et spécifique est le dosage des catécholamines urinaires et de leurs dérivés méthoxylés dans les urines des 24 heures [4]. On retrouve une élévation des taux d'épinéphrine, de norépinéphrine, de dopamine et de leurs dérivés respectifs : la métanéphrine, la normétanéphrine et la 3-méthoxytyramine. Les catécholamines étant rapidement métabolisées, ce sont souvent leurs dérivés que l'on retrouve le plus significativement augmentés.

3. – Imagerie

Il n'existe pas de consensus sur la séquence des examens d'imagerie à effectuer en cas de suspicion de phéochromocytome. Chez l'enfant, on peut proposer en 1re intention un TDM ou une IRM abdominale à la recherche d'une localisation médullosurrénalienne. La TDM a comme avantages un moindre coût et sa rapidité d'exécution. Mais il existe un risque d'exacerbation de l'HTA par l'injection de produit de contraste iodé qui doit être prévenu par un traitement de type alphabloquant. L'IRM est plus spécifique pour distinguer le phéochromocytome d'autres tumeurs.

Si cette première étape ne permet pas de localiser la tumeur, il faut recourir à une scintigraphie à la MIBG ou à un Octreoscan à la recherche de localisation extra-surrénalienne. Certains auteurs recommandent d'effectuer ces examens de façon systématique chez l'enfant même en cas de phéochromocytome surrénalien [5].

En effet, la fréquence des localisations multiples chez l'enfant est importante.

POINTS FORTS

- **Les phéochromocytomes de l'enfant sont des tumeurs très rares de l'enfant, représentant moins de 2 % des étiologies d'HTA.**
- **Fréquence élevée des formes familiales, majoritairement autosomiques dominantes.**
- **Le diagnostic repose sur le dosage des catécholamines urinaires et de leurs métabolites ainsi que divers examens d'imagerie (TDM, IRM et scintigraphie).**
- **Le traitement repose essentiellement sur l'exérèse de la tumeur.**

4. – Formes familiales

Les formes familiales représentent environ 30 % des phéochromocytomes de l'enfant [3, 6]. Ces tumeurs sont volontiers bilatérales dans les localisations médullosurrénaliennes ou multiples dans les localisations extrasurrénaliennes. Ces formes familiales correspondent à des maladies autosomiques dominantes [7] :
– les néoplasies endocriniennes multiples de type 2A et 2B où les phéochromocytomes surviennent chez 50 % des patients,
– la maladie de von Hippel-Lindau où les phéochromocytomes surviennent chez 10 à 20 % des patients,
– la maladie de Recklinghausen où les phéochromocytomes sont de survenue exceptionnelle (< 1 %),
– des mutations des sous-unités B, C et D de la succinate déshydrogénase.

Par ailleurs, dans les cas considérés comme sporadiques, des mutations germinales des gènes impliquées dans les formes familiales sont retrouvées dans près de 20 % [8]. La prise en charge de ces formes familiales est très complexe et doit comporter un conseil génétique pour instituer un dépistage des membres à risque.

PRINCIPES THERAPEUTIQUES

1. – Préparation médicale à la chirurgie

Pour réduire la morbi-mortalité, il est essentiel de normaliser les chiffres de pression artérielle en préopératoire. La plupart des protocoles reposent sur l'utilisation d'agents alphabloquants éventuellement associés aux bêtabloquants. Ces derniers ne doivent jamais être utilisés seuls, car il y a un risque d'HTA paradoxale. Certains auteurs ayant eu recours à des inhibiteurs calciques seuls ont obtenu de bons résultats [9].

2. – Exérèse chirurgicale

L'exérèse du phéochromocytome doit permettre une normalisation des chiffres tensionnels dans un délai de quelques semaines. L'existence d'une HTA doit faire suspecter l'existence d'un résidu tumoral ou d'une récidive. La laparoscopie est de plus en plus utilisée dans ces indications.

3. – Traitements adjuvants

Dans les formes malignes ou récidivantes, des traitements adjuvants peuvent être proposés tels que chimiothérapie, réduction tumorale par radiofréquence, utilisation de haute dose de MIBG.

AUTRES ETIOLOGIES D'HTA VASOPRESSIVE

Certains diagnostics différentiels doivent être évoqués en cas d'HTA associée à une symptomatologie évoquant un excès de catécholamines et/ou une activation du système sympathique.

>>> L'utilisation de certains médicaments doit être évoquée :
– certains décongestionnants nasaux ou coupe-faim contenant de la phénylpropanolamine,
– certains stupéfiants ou produits dopants tels que la cocaïne ou les amphétamines.

>>> L'intoxication au mercure est une cause classique d'HTA secondaire à un excès de synthèse de catécholamines [10].

>>> Les neuroblastomes sont aussi des tumeurs issues des cellules de la crête neurale. Il existe ainsi une élévation des taux sanguins et urinaires de catécholamines. Ces patients peuvent présenter une HTA le plus souvent en rapport avec des compressions vasculaires tumorales. L'HTA vasopressive n'est qu'exceptionnellement rapportée [11].

>>> L'hyperthyroïdie peut potentialiser l'effet des catécholamines par le biais des hormones thyroïdiennes qui augmentent l'expression membranaires des récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques [12].

>>> Enfin, il faut souligner qu'une crise d'angoisse aiguë peut mimer en tout point la symptomatologie d'un phéochromocytome. ■

Bibliographie

1. Fonkalsrud EW. Pheochromocytoma in childhood. *Prog Pediatr Surg,* 1991 ; 26 : 103-11.

2. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol,* 1992 ; 147 : 1-10.

3. Pham TH, Moir C, Thompson GB *et al*. Pheochromocytoma and paraganglioma in children : a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics*, 2006 ; 118 : 1 109-17.

4. Brain KL, Kay J, Shine B. Measurement of urinary metanephrines to screen for pheochromocytoma in an unselected hospital referral population. *Clin Chem,* 2006 ; 52 : 2060-4.

5. Caty MG, Coran AG, Geagen M, Thompson NW. Current diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. Experience with 22 consecutive tumors in 14 patients. *Arch Surg,* 1990 ; 125 : 978-81.

6. Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G *et al*. Pheochromocytoma and paraganglioma in children : a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. *Pediatr Hematol Oncol,* 1997 ; 14 : 413-22.

7. Dluhy RG. Pheochromocytoma – death of an axiom. *J N Engl Med*, 2002 ; 346 : 1 486-8.

8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR *et al*. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *J N Engl Med*, 2002 ; 346 : 1 459-66.

9. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol,* 1999 ; 161 : 764-7.

10. Torres AD, Rai AN, Hardiek ML. Mercury intoxication and arterial hypertension : report of two patients and review of the literature. *Pediatrics,* 2000 ; 105 : E34.

11. Seefelder C, Sparks JW, Chirnomas D, Diller L, Shamberger RC. Perioperative management of a child with severe hypertension from a catecholamine secreting neuroblastoma. *Paedia Anaesth,* 2005 ; 15 : 606-10.

12. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab clinics North Am,* 1994 ; 23 : 379-86.