
ETUDE DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE LE PROLACTINOME ET LE CRANIOPHARYNGIOME CHEZ L'ENFANT

S. AZZOUG, S. KABOUR, F. CHENTLI

Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
CHU Bab El Oued Alger

RÉSUMÉ: Le diagnostic différentiel entre le craniopharyngiome et le prolactinome au stade clinico-radiologique est parfois difficile tant leurs aspects se ressemblent, or, cette différenciation est primordiale dans le choix de l'attitude thérapeutique médicale ou chirurgicale à adopter. Le but de notre travail est de comparer les aspects cliniques, biologiques et radiologiques de ces deux tumeurs, à travers une étude rétro et prospective concernant 47 craniopharyngiomes et 46 prolactinomes chez des patients âgés de moins de 20 ans au début de la symptomatologie. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 18 ans en cas de prolactinome et de 09 ans en cas de craniopharyngiome. Le prolactinome touche plus fréquemment le sexe féminin (70%), alors que le craniopharyngiome est plus fréquent chez le garçon (60%). Dans le prolactinome le motif de consultation le plus fréquent est l'aménorrhée chez la fille (50%) et les troubles visuels chez le garçon (43%). Dans le craniopharyngiome, les troubles neuro-ophtalmologiques sont le motif de consultation le plus fréquent et ce dans les deux sexes (73%). Le taux moyen de prolactine était de 2639 ng/ml en cas de prolactinome et de 30 ng/ml en cas de craniopharyngiome, cependant, 3 patients porteurs d'un craniopharyngiome avaient des taux de prolactine supérieurs à 100 ng/ml. Une insuffisance antéhypophysaire partielle ou globale est notée dans 28% des prolactinomes et 62% des craniopharyngiomes. Un diabète insipide est retrouvé dans 46,8% des craniopharyngiomes et 4,34% des prolactinomes. Sur le plan radiologique, des aspects solides et/ou kystiques sont observés dans les deux cas, cependant, les calcifications sont plus fréquentes en cas de craniopharyngiome. Il s'avère donc que le prolactinome est plus fréquent chez la fille par rapport au craniopharyngiome, avec un taux de prolactine très élevé, un retentissement hypophysaire moins fréquent, un diabète insipide exceptionnel et des calcifications moins fréquentes sur les radiographies.

Mots clés : *Craniopharyngiome, Prolactinome, Insuffisance antéhypophysaire, Diabète insipide*

ABSTRACT: It is sometimes difficult to differentiate between craniopharyngioma and prolactinoma as their clinical and radiological aspects may be very close. This differentiation however is important to establish regarding therapeutic approach, as craniopharyngioma treatment is surgical whereas prolactinoma treatment is mainly medical. The aim of our study was to compare clinical, biological and radiological features of pediatric craniopharyngiomas and prolactinomas, through a retro and prospective study including 47 craniopharyngiomas and 46 prolactinomas in patients aged 20 years or less at the beginning of symptomatology. Results showed that mean age at diagnosis was 18 years for prolactinomas and 9 years for craniopharyngiomas. Prolactinomas were more frequent in females (70%) whereas craniopharyngiomas prevailed in males (60%). Presenting symptoms were mainly neuro-ophtalmological complaints for craniopharyngiomas and male prolactinomas, but for female prolactinomas, amenorrhea or irregular bleeding were the most frequent symptom. The mean prolactin level was 2639 ng/ml for prolactinomas and 30 ng/ml for craniopharyngiomas, however in three cases of craniopharyngioma prolactin levels were above 100 ng/ml. Partial or global pituitary deficiency was reported in 28% of prolactinomas and 62% of craniopharyngiomas. Diabetes insipidus was present in 46,8% of craniopharyngiomas and 4,34% of prolactinomas. For radiological aspects, solid and cystic components were present in both but calcifications were more frequent in craniopharyngiomas. It appears that, by contrast to craniopharyngiomas, prolactinomas are more frequent in females, with very high prolactin levels, less frequent pituitary deficiency, exceptional diabetes insipidus and rare radiological calcifications.

Key words : *Craniopharyngioma, Prolactinoma, Pituitary deficiency, Diabetes insipidus*

INTRODUCTION

Le craniopharyngiome et le prolactinome sont des tumeurs classiques de la région sellaire et suprasellaire chez l'enfant et l'adolescent [1]. Leurs présentations cliniques peuvent être très proches associant à des degrés variables des troubles neuro-ophtalmologiques et des signes d'insuffisance hypophysaire. Sur le plan biologique, un taux de prolactine élevé est en faveur du prolactinome, cependant, une hyperprolactinémie de déconnexion peut également s'observer dans le craniopharyngiome. Sur le plan radiologique le craniopharyngiome associe habituellement une triple composante, charnue, kystique et calcique mais le prolactinome peut également avoir un aspect radiologique semblable. Tout ceci rend parfois difficile le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies, ce qui peut avoir des conséquences sur la prise en charge thérapeutique, sachant que le traitement du craniopharyngiome est essentiellement chirurgical alors que celui du prolactinome est en premier lieu médical. Nous avons été confrontés au cas d'une patiente âgée de 15 ans, qui a consulté pour une aménorrhée primaire avec des troubles neuro-ophtalmologiques. Sur le plan biologique son taux de prolactine non dilué était supérieur à 200 ng/ml et sur le plan radiologique, il y avait un processus expansif supra et intra sellaire de 50 mm de hauteur à double composante charnue et kystique avec des calcifications (Fig. 1).



Fig. 1 : IRM en coupe coronale :Prolactinome

Le radiologue et le neurochirurgien étaient persuadés qu'il s'agissait d'un craniopharyngiome, tant les aspects radiologiques sont parfois très proches (Fig. 1 et 2).



Fig. 2 : IRM en coupe coronale : Craniopharyngiome

La patiente a été opérée, l'étude histologique ainsi que l'immunohistochimie concluaient à un prolactinome. Cette observation nous a incités à entreprendre un travail afin de comparer les aspects cliniques, biologiques et radiologiques des prolactinomes et des craniopharyngiomes pédiatriques dans le but de dégager des éléments prédictifs qui nous permettent de différencier ces deux pathologies.

SUJETS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétro et prospective, menée entre 1984 et 2013, portant sur 47 patients présentant un craniopharyngiome et 46 autres présentant un prolactinome, âgés de moins de 20 ans au début de la symptomatologie.

Le diagnostic des deux pathologies est basé sur les éléments anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques et immunohistochimie (pour les cas opérés).

Tous les malades ont bénéficié d'une large exploration avec :

- ♦ Un bilan hormonal comprenant le dosage de prolactine, œstradiol, testostérone, Follicule Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), cortisol, Growth Hormone (GH), Insulin like Growth Factor 1 (IGF1), Thyroid Stimulating Hormone (TSH) et Free Thyroxine (FT4).
- ♦ Un bilan ophtalmologique comprenant une acuité visuelle, un fond d'œil et un champ visuel.
- ♦ Une imagerie hypothalamo-hypophysaire comprenant une imagerie par résonance magnétique et/ou une tomodensitométrie.

RESULTATS

Dans le craniopharyngiome, 60% des patients étaient de sexe masculin alors que dans le prolactinome 70% des patients étaient de sexe féminin. L'âge moyen au diagnostic des patients présentant un craniopharyngiome était de 8,9 ans et celui des patients présentant un prolactinome de 18,8 ans ($p < 0,0001$). Les troubles neuro-ophtalmologiques ont été le principal motif de consultation dans le sexe masculin, aussi bien pour le prolactinome que pour le Craniopharyngiome (Tableau 1).

Dans le sexe féminin, les troubles neuro-ophtalmologiques étaient le motif de consultation le plus fréquent dans le craniopharyngiome, par contre les troubles du cycle étaient le principal motif de consultation dans le prolactinome (Tableau 2). Au plan clinique, dans le prolactinome, un retard pubertaire était fréquemment constaté dans le sexe masculin (42,85%) alors qu'il n'est que de 34,37% dans le sexe féminin. Le craniopharyngiome a concerné essentiellement des sujets d'âge prépubère, cependant, le retard pubertaire était constant chez les sujets qui avaient

dépassé l'âge normal de la puberté. Un retard statural était retrouvé dans 30% des craniopharyngiomes et 15% des prolactinomes ($p=0,10$). Sur le plan hormonal, le taux de prolactine était élevé dans les prolactinomes avec une moyenne de 2639 ng/ml ($N < 30$ ng/ml), alors qu'il était en moyenne à 30 ng/ml dans les craniopharyngiomes, bien que dans 3 cas il était supérieur à 100 ng/ml. Un déficit gonadotrope était présent dans tous les cas de prolactinome, le craniopharyngiome a concerné essentiellement des patients d'âge prépubère. Une insuffisance antéhypophysaire globale ou partielle était observée dans 62% des cas de craniopharyngiome et 28% des cas de prolactinome ($p < 0,001$). Un diabète insipide était retrouvé dans 46,8% des craniopharyngiomes et 4,34% des prolactinomes. A l'exploration radiologique, le craniopharyngiome avait une taille moyenne de 37 mm. Pour le prolactinome il s'agissait le plus souvent de macroadénomes dans le sexe masculin avec une taille moyenne de 25,3 mm, alors que dans le sexe féminin, cette taille était de 11 mm (Tableau 3).

Motif de consultation	Craniopharyngiome (n=10)	Prolactinome (n=10)
Neuro-ophtalmologie	6 (60%)	7 (70%)
Retard pubertaire	0 (0%)	4 (40%)
Diabète insipide	4 (40%)	0 (0%)
Insuffisance antéhypophysaire	6 (60%)	3 (30%)
Autres	0 (0%)	3 (30%)

Tableau 1 : Motifs de consultation dans le sexe masculin

Motif de consultation	Craniopharyngiome (n=10)	Prolactinome (n=10)
Neuro-ophtalmologie	6 (60%)	7 (70%)
Retard pubertaire	0 (0%)	4 (40%)
Diabète insipide	4 (40%)	0 (0%)
Insuffisance antéhypophysaire	6 (60%)	3 (30%)
Autres	0 (0%)	3 (30%)

Tableau 2 : Motifs de consultation dans le sexe féminin

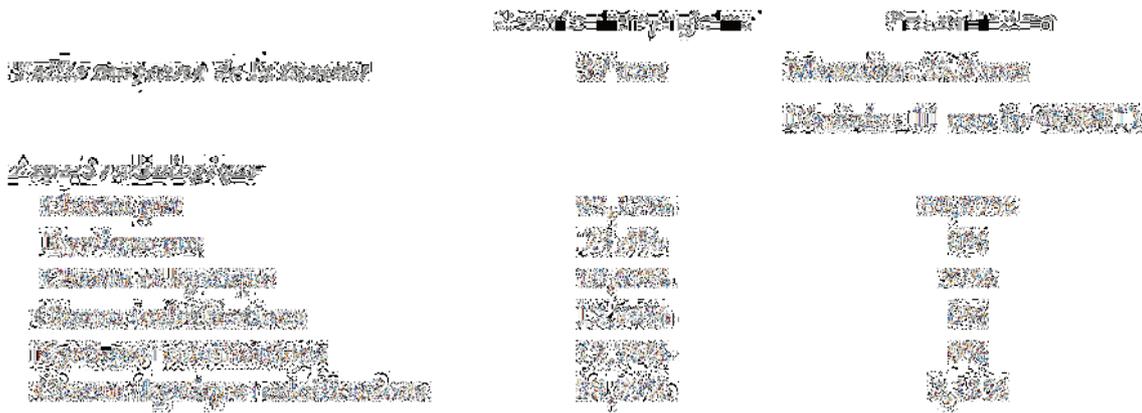


Tableau 3 : Aspects radiologiques des craniopharyngiomes et des prolactinomes

DISCUSSION

Le craniopharyngiome représente globalement 10 % des tumeurs intra-crâniennes et 55% des tumeurs Supra-sellaires chez l'enfant, dont l'âge s'étale entre 6 et 10 ans, avec une légère prédominance masculine [1]. Le prolactinome représente 2% des tumeurs intracrâniennes et 50% des adénomes hypophysaires chez l'enfant et l'adolescent. Il est plus fréquent chez les filles avec une apparition plus tardive à l'adolescence [2].

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature, le craniopharyngiome a concerné essentiellement des enfants avec une prédominance masculine, à l'inverse le prolactinome prédominait chez les adolescents de sexe féminin.

Le craniopharyngiome se manifeste cliniquement par des signes neurologiques, des signes d'hypertension intracrânienne, des troubles visuels, des signes d'insuffisance hypophysaire à type de retard de croissance, un retard pubertaire ou un diabète insipide [3].

Le prolactinome se manifeste chez la femme essentiellement par des signes endocriniens à type d'impubérisme ou retard pubertaire, aménorrhée primaire ou secondaire et galactorrhée, les signes neuro-ophtalmologiques sont rares puisqu'il s'agit dans la majorité des cas de microadénomes. A l'inverse, dans le sexe masculin il s'agit dans la majorité des cas de macroadénomes, se manifestant essentiellement par des troubles neuro-ophtalmologiques comme c'était le cas chez nos patients. Cette prédominance des macroadénomes chez l'homme par rapport à la prédominance des microadénomes chez la femme n'est pas due

au retard diagnostique mais serait due au génie évolutif propre des prolactinomes dans le sexe masculin [4]. Cette prédominance masculine des macroadénomes peut paraître paradoxale vu l'effet trophique qu'exercent les estrogènes sur les cellules à prolactine. Cependant malgré les faibles taux circulants d'estrogènes chez l'homme, les prolactinomes masculins exprimeraient plus de récepteurs aux estrogènes par rapport aux femmes [5]. Par ailleurs, l'aromatase serait fortement exprimée dans les cellules lactotropes et pourrait convertir localement les androgènes circulants en estrogènes qui vont avoir un effet trophique sur les cellules à prolactine [6]. D'un autre côté, d'autres auteurs ont rapporté que les prolactinomes les plus agressifs n'exprimaient pas les récepteurs des estrogènes [7]. L'absence de récepteurs aux estrogènes serait un signe de dédifférenciation et d'évolution plus agressive.

Sur le plan biologique, une hyperprolactinémie supérieure à 100 ng/ml est généralement en faveur d'un prolactinome [8]. Une hyperprolactinémie de déconnexion le plus souvent modérée peut s'observer dans les craniopharyngiomes. Il y avait dans notre série 3 cas de craniopharyngiomes qui avaient des taux de prolactine supérieurs à 100 ng/ml, dont un avait un taux à 999 ng/ml. Dans notre travail une insuffisance antéhypophysaire globale ou partielle était plus fréquente dans le craniopharyngiome (62%) par rapport au prolactinome (28%). Le déficit endocrinien est très fréquent dans le craniopharyngiome concernant 80 à 90% des patients si une exploration hormonale exhaustive comportant des tests dynamiques était faite [9]. Le déficit somatotrope est le

plus fréquent touchant 60 à 75% des patients, un déficit thyroïdienne est observé dans 30 à 50%, un déficit corticotrope se voit dans 15 à 25%, une insuffisance antéhypophysaire est retrouvée dans 20 à 50% [1]. Malgré la fréquence des déficits endocriniens, ceux-ci motivent rarement la consultation, les patients consultent souvent pour des troubles neuro-ophtalmologiques, parfois dans un tableau aigu d'hypertension intracrânienne. Dans le prolactinome, hormis le déficit gonadotrope qui est fréquent et qui est le plus souvent fonctionnel, secondaire à une inhibition de l'axe gonadotrope par l'hyperprolactinémie, les autres déficits antéhypophysaires sont rares [10].

Le diabète insipide est exceptionnel dans les adénomes hypophysaires. Dans notre travail un diabète insipide était retrouvé dans 4,34%. Steele sur une série de 41 adénomes hypophysaires de l'enfant et adolescents avait retrouvé un seul cas de diabète insipide [10]. A l'inverse, ce trouble est fréquent dans le craniopharyngiome et toucherait 15-20% des enfants au moment du diagnostic et plus de 50% après chirurgie. Le diabète insipide peut être masqué par un déficit corticotrope ou thyroïdienne associés [11].

Sur le plan radiologique, le craniopharyngiome dans sa forme typique associe à des degrés variables une composante charnue, une composante kystique et des calcifications. La présence de calcifications est habituellement très évocatrice du craniopharyngiome [12]. Le prolactinome peut dans certains cas présenter le même aspect radiologique du fait de la présence de composante kystique et parfois même de calcifications, bien que rares [13], comme nous l'avons observé chez certains de nos patients.

CONCLUSION

Le craniopharyngiome et le prolactinome sont deux diagnostics à évoquer devant une tumeur sellaire et suprasellaire de l'enfant et l'adolescent. Différencier entre les deux est important car le traitement du craniopharyngiome est chirurgical alors que le traitement du prolactinome est médical. Dans le prolactinome, les adolescents de sexe féminin sont plus fréquemment touchés, le taux de prolactine est très élevé, le diabète insipide est exceptionnel et, radiologiquement, des aspects charnus et kystiques peuvent être observés mais les calcifications sont rares. A l'inverse, le

craniopharyngiome est plus fréquent chez l'enfant de sexe masculin, le retentissement endocrinien est plus important et les calcifications sur les radiographies sont plus fréquentes.

REFERENCES

- 1] VAN EFFENTERRE R., BOCH A.L., Craniopharyngiomes. Encyclopédie Orphanet. Décembre 2007
- 2] VANDEVA S, VROONEN L, APETRII PN, DALY A, ZACHARIEVA S ET BECKERS A (LIÈGE, BELGIQUE). Prise en charge du prolactinome. Paris, 27-28 novembre 2009; 34
- 3] GARNETT MR, PUGET S, GRILL J, SAINTE-ROSE C. Craniopharyngioma. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:18
- 4] FIDELEFF HL, BOQUETE HR, SUÁREZ MG, AZARETZKY M. Prolactinoma in Children and Adolescents. Horm Res 2009; 72 : 197-205
- 5] STEFANEANU L, KOVACS K, HORVATH E, LLOYD RV, BUCHFELDER M, FAHLBUSCH R, SMYTH H. In situ hybridization study of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human adeno- hypophysial cells and pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 83-88
- 6] KADIOGLU P, ORAL G, SAYITOGU M, ERENDOY N, SENEL B, GAZIOGLU N, SAV A, CETIN G, OZBEKU : Aromatase cytochrome P450 enzyme expression in human pituitary. Pituitary 2008;11: 29-35.
- 7] BURDMAN JA, PAUNI M, Heredia Sereno GM, Bordón AE. Estrogen receptors in human pituitary tumors. Horm Metab Res 2008; 40: 524-527.
- 8] CASANUEVA FF, M.E. MOLITCH JA, ET AL. Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2006, 65: 265-273.
- 9] HOPPER N, ALBANESE A, GHIRARDELLO S, MAGNIE M: The pre-operative endocrine assessment of craniopharyngiomas. J Pediatr Endocrinol Metab 2006, 19:325-327

- 10] STEELE CA, MACFARLANE IA, BLAIR J, CUTHBERTSON DJ, DIDI M, MALLUCCI C, JAVADPOUR M, DAOUSI C. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 515–522
- 11] COHEN M, BARTELS U, HAMILTON J. Trends in treatment and outcomes of pediatric craniopharyngioma, 1975–2011. *Neuro-Oncology* 2013; 15 (6) : 767–774
- 12] BRUNEL H, RAYBAUD C, PERETTI-VITON P, LENA G, GIRARD N, PAZ-PAREDES A, LEVRIER O, FARNARIER P, MANERA L, CHOUX M. Les craniopharyngiomes de l'enfant: étude en IRM d'une série de 43 cas. *Neurochirurgie* 2002 ; 48 (4): 309-318
- 13] KITAMURA K, NAKAYAMA T, OHATA K, WAKASA K, MIKI Y. Computed tomography and magnetic resonance imaging appearance of prolactinoma with spheroid-type amyloid deposition. *J Comput Assist Tomogr.* 2011; 35 (2) : 313-5