

IMAGERIE ISOTOPIQUE DES SURRENALES

Dr A. ZEKRI

Centre de Médecine Nucléaire NAKHIL- RABAT

16ème Meeting d'Endocrinologie-Diabétologie

11 Avril 2015 -Marrakech

INTRODUCTION

- L'investigation isotopique des surrénales intervient en deuxième intention, après la biologie et l'imagerie radiologique.
- les avancées les plus marquantes en imagerie isotopique surrénalienne ont été réalisées grâce :
 - aux progrès technologiques des appareils de détection :
 - Gamma caméras SPECT
 - Camera TEP TDM ou PET SCAN
 - À la disponibilité d'un certain nombre de traceur pour l'étude de la surrénale:
 - certains spécifiques:
 - **131I-6-19-Nor-Cholesterol** (communément appelé Norchol®) : **corticosurrénale**
 - méta-iodo-benzyl-guanidine (**MIBG**) et 18-fluoro-dihydroxyphénylalanine (**18F-DOPA**): **médullosurrénale**.
 - d'autres ne le sont pas: 18-fluoro-désoxyglucose (**18F-FDG**).

131I-6-19-Nor-Cholesterol Iodocholestérol (Norchol®)

- Le plus ancien des traceurs de la surrénale (utilisé depuis plus de 30 ans)
- analogue du cholestérol (marqué à l'iode 131) qui est le précurseur des hormones stéroïdes cortico-surréaliennes.
- Transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDL) et capturé par leurs récepteurs dans les trois couches du cortex surrénalien:
 - **G**lomerulée
 - **F**asciculée
 - **R**éticulée
- Séquestration H foyer de concentration en scintigraphie
- L'autre partie est métabolisée au niveau hépatique et excrétée dans la VB puis l'intestin selon un cycle entéro-hépatique.
- Désiodation H protection de la thyroïde

- **Incidentalome surrénalien**(en complément de l'imagerie radiologique qui reste indispensable).
- **Syndrome de Cushing:**
deux cas de figure de ce syndrome, selon la dépendance à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) :
 - en cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant averé, la scintigraphie n'a **pas d'indication** ;
 - en cas de syndrome de Cushing ACTH-indépendant et de tumeurs bilatérales, ou en l'absence de tumeur évidente au scanner, elle permet de préciser si une ou les deux glandes surrénales sont impliquées.

Scintigraphie à l'iodocholestérol

aspects méthodologiques

- **Radiopharmaceutique:** administré par voie IV lente à la dose de **37 Mbq**, soit **1mCi**.
- **Préparation du patient:**
 - Arrêt de certains médicaments pouvant interférer avec l'axe hypothalamique (glucocorticoïdes hors contexte de freinage) ou le système rénine -angiotensine SRA(spironolactone, diurétiques, Beta B,IEC, IC, Alpha B ...)
 - Protection de la thyroïde:
 - Lugol*fort (15 gttes:x3/j) deJ-2 à J+7
 - Ou iodure de potassium
 - Des laxatifs peuvent être prescrits afin d'améliorer la qualité des images.
 - freinage du tissu surrénalien(Déxaméthazone 0.5mg x 4/j de J-2 à J+4) en cas de **suspicion d'adénome de Conn** lors d'un hyperaldostéronisme primaire et en cas d'**hyperandrogénie**.
 - Des clichés planaires, centrés sur les aires surrénaliennes en incidence antérieure et postérieure, à J4, J7....J15 !
 - Acquisitions tomographiques SPECT-CT (imagerie hybride): meilleure localisation des foyers fixants.

Fixations normales de l'iodocholestérol

- Surrénales(droite>gauche)
 - Surrénale droite plus haute et plus profonde
 - Une asymétrie de fixation<50% est à considérer comme normale.
- Foie
- VB
- Colon
- vessie

Scintigraphie à l'iodocholestérol

Résultats

- **Incidentalome surrénalien**

- Une **fixation unilatérale, concordante** avec la masse surrénalienne et extinction de la surrénale controlatérale: est en faveur d'un **adénome cortisolique patent ou infraclinique**.
- Une **fixation bilatérale asymétrique au profit de la surrénale tumorale** ou une fixation **bilatérale symétrique**: est en faveur d'une **masse corticale bénigne non hypersécrétante**.
- Lorsqu'il y a absence de **fixation homolatérale** à la tumeur, la masse peut correspondre soit à un **corticosurréalome malin**, soit à **une tumeur non corticale** (métastase, phéochromocytome, etc.).

- **Syndrome de Conn**

- Une fixation unilatérale est en faveur d'un adénome de Conn
- et une fixation bilatérale symétrique ou non en faveur d'une hyperplasie bilatérale.

- **Syndrome de Cushing**

- Dans le cas d'hyperplasie ou de dysplasie surrénalienne bilatérale, on observe **une fixation bilatérale**.
- En cas **d'adénome** surrénalien, **une fixation unilatérale** du côté de la masse est observée (extinction de la surrénale controlatérale).
- Dans le cas **de corticosurréalome malin sécrétant**, on observe le plus souvent **une absence de fixation au niveau de la masse**.

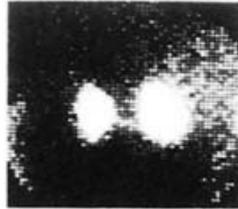
Patterns of adrenocortical scintigraphy in Cushing's syndrome (**NP-59** posterior scintiscans, no dexamethasone suppression.
(Urol Radiol 1981; 3: 241-4.)

CUSHING' SYNDROME (CS)

A. ACTH – DEPENDENT – CS

1. Bilateral hyperplasia (hypothalamic, pituitary, ectopic)

SCAN PATTERN

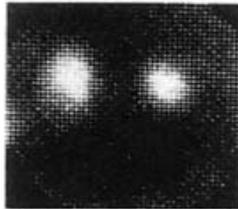


Bilateral symmetric activity

Hyperplasie bilatérale

B. ACTH – INDEPENDENT – CS

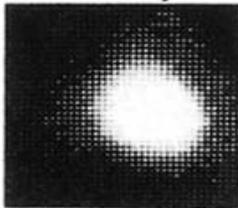
1. Bilateral nodular hyperplasia



Bilateral asymmetric activity

Hyperplasie nodulaire bilatérale

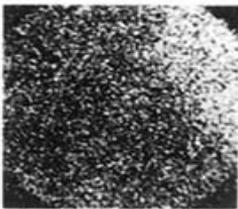
2. Adrenocortical adenoma



Unilateral activity

Adénome cortisolique

3. Adrenocortical carcinoma



Bilateral non-visualization

Corticosurréalome

Scintigraphie à l'iodocholésterol

Contre indications

- Grossesse.
- Prématurés et nouveau-nés.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

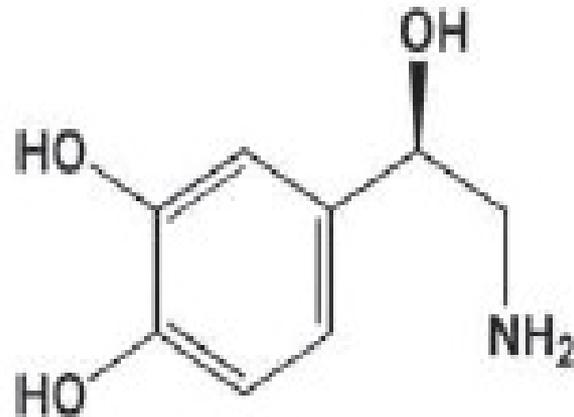
Limites de la scintigraphie au norcholestérol

- Dosimétrie défavorable: la dose effective au corps entier est proche de 2.4mS/MBq, les organes cibles sont les surrénales, le foie, l'utérus et les gonades.
- Son cout élevé et sa disponibilité.
- Son importante accumulation au niveau de la vésicule biliaire peut faussement mimer la surrénale droite(plus antérieure, latérale et inférieure).
- Les corticosurrénales malins, responsables d'un syndrome de Cushing, peuvent des fois fixer le traceur.
- Globalement, la lourdeur de l'examen, son caractère irradiant et l'absence de spécificité des images obtenues devraient limiter la pratique de cet examen au profit notamment de la TEP-FDG, plus performante pour la distinction des tumeurs bénignes et malignes.

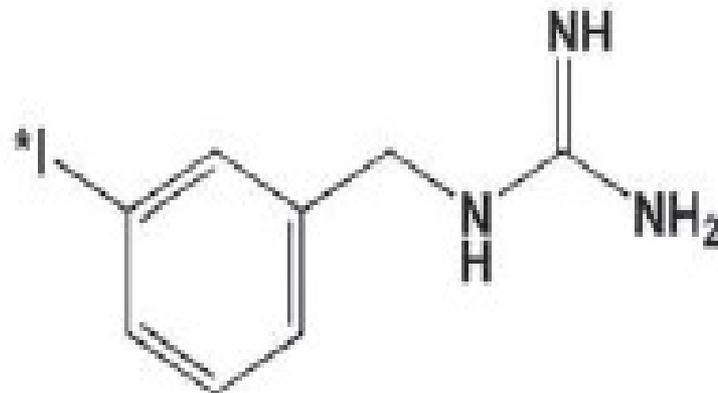
La scintigraphie à la MIBG-I131(ou I123)

MIBG: méta-iodo-benzyl-guanidine

Norepinephrine



meta-Iodobenzylguanidine (MIBG)

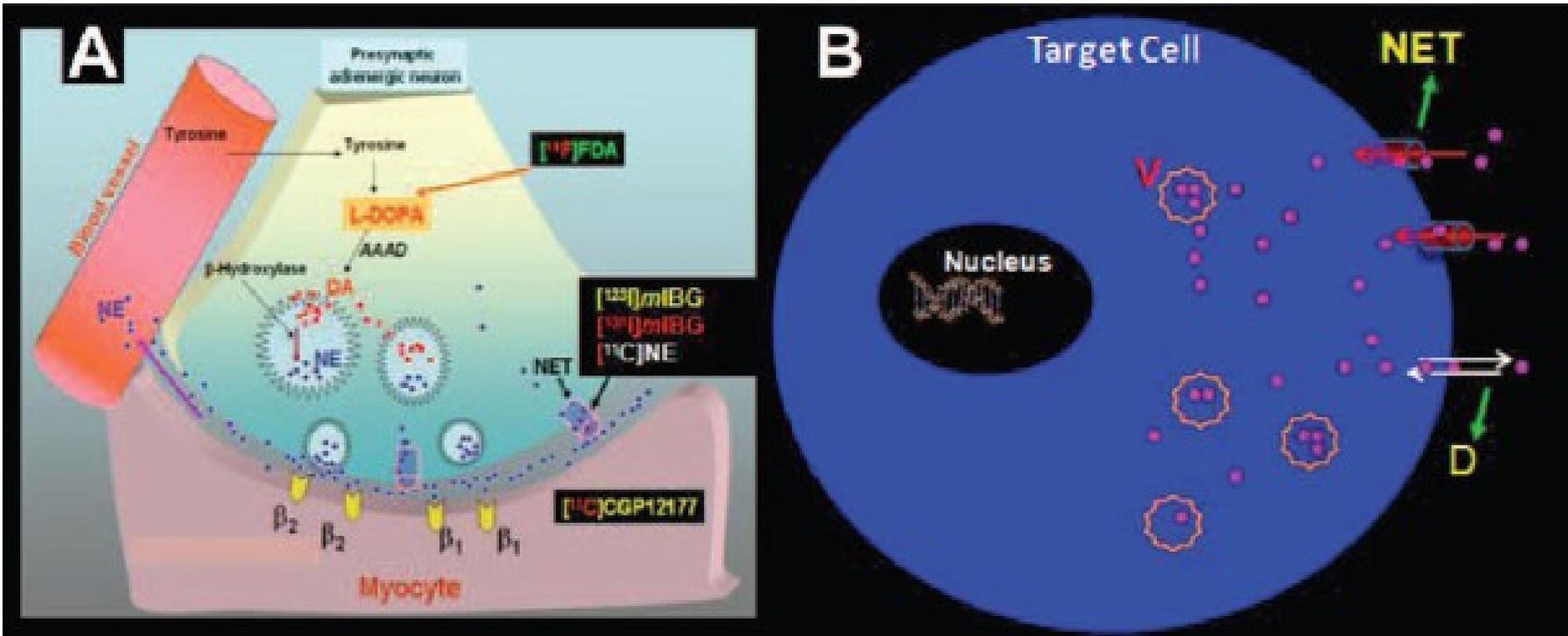


MIBG = *I = ¹³¹I or ¹²³I or ¹²⁴I

scintigraphie à la MIBG

- radiopharmaceutique utilisé depuis plus de 20 ans.
- spécifique de la médullosurrénale: La fixation de ce traceur au niveau d'une masse surrénalienne est très en faveur d'un phéochromocytome.
- La MIBG marquée idéalement par l'iode ^{123}I ou ^{131}I .
 - L'iode ^{131}I :
 - demi-vie longue (8 jours)
 - émission bêta, soit un rayonnement peu adapté aux caméras, aboutissant à un rapport signal sur bruit médiocre et à une qualité d'imagerie moyenne (**utilisé en thérapeutique**)
 - L'iode ^{123}I : se caractérise par une demi-vie courte (13 h) et par un rayonnement adapté aux caméras, permettant des images précoces et de meilleure qualité.
- Dosimétrie: dose effective corps entier 0.2 mSv/Mbq avec ^{131}I et 0.015 mSv/MBq pour l' ^{123}I .
- Organes cibles : foie, vessie , rate, glandes salivaires et surrénales.

Mécanisme de captation



- Mécanisme principal: captation active, spécifique, de grande affinité, saturable et ATP dépendant , ayant lieu dans les cellules originaires de la crête neurale qui synthétisent des NT et les stockent dans des granules de neurosecretion(A).
- Un mécanisme de diffusion passive, non spécifique, ne consommant pas d'énergie, non saturable, secondaire dans les cellules tumorales et les surrenales(B).
- Non métabolisée en intracellulaire \Rightarrow **accumulation.**

scintigraphie à la MIBG ^{123}I ou ^{131}I

Indications

- La scintigraphie peut être utile dans les deux cas suivants :
 - caractérisation et bilan d'extension d'un phéochromocytome (bénin ou malin).
 - recherche des phéochromocytomes extrasurrénaux (ou paragangliomes).

scintigraphie à la MIBG

Méthodologie

- **b. Préparation du patient**
 - protéger la thyroïde par de l'iode stable.
 - diminuer la contamination colique et d'améliorer la qualité des images, du Duphalac* ou du Colopeg* peuvent être prescrits.
 - interrompre certains médicaments responsables d'interférences, tels que :
 - le labétalol, la réserpine ;
 - les inhibiteurs calciques ;
 - les antidépresseurs tricycliques ;
 - les sympathomimétiques
- **c. Acquisition des images:**
 - Images centrées sur la région abdominopelvienne et sur les aires surrenaliennes
 - Images centrées sur la région cervico-thoracique en cas de suspicion de paragangliomes,
 - Et balayage du corps entier pour dépister d'éventuelles métastases.
 - Acquisitions tomographiques SPECT-CT (imagerie hybride): meilleure localisation des foyers fixants.

contre indications

- La grossesse
- L' allaitement: arrêt définitif(MIBG marquée à l'iode 131 ou 123).

scintigraphie à la MIBG

Résultats

situation normale:

- Absence de fixation du traceur au niveau des surrénales, sauf dans 20 % des cas en cas de MIBG marqué à l'iode ^{123}I : à ce moment-là, il est possible d'observer une faible fixation du traceur.
- Fixations physiologiques: glandes salivaires, foie, rate, vessie, cœur, et parfois au niveau des bases pulmonaires.

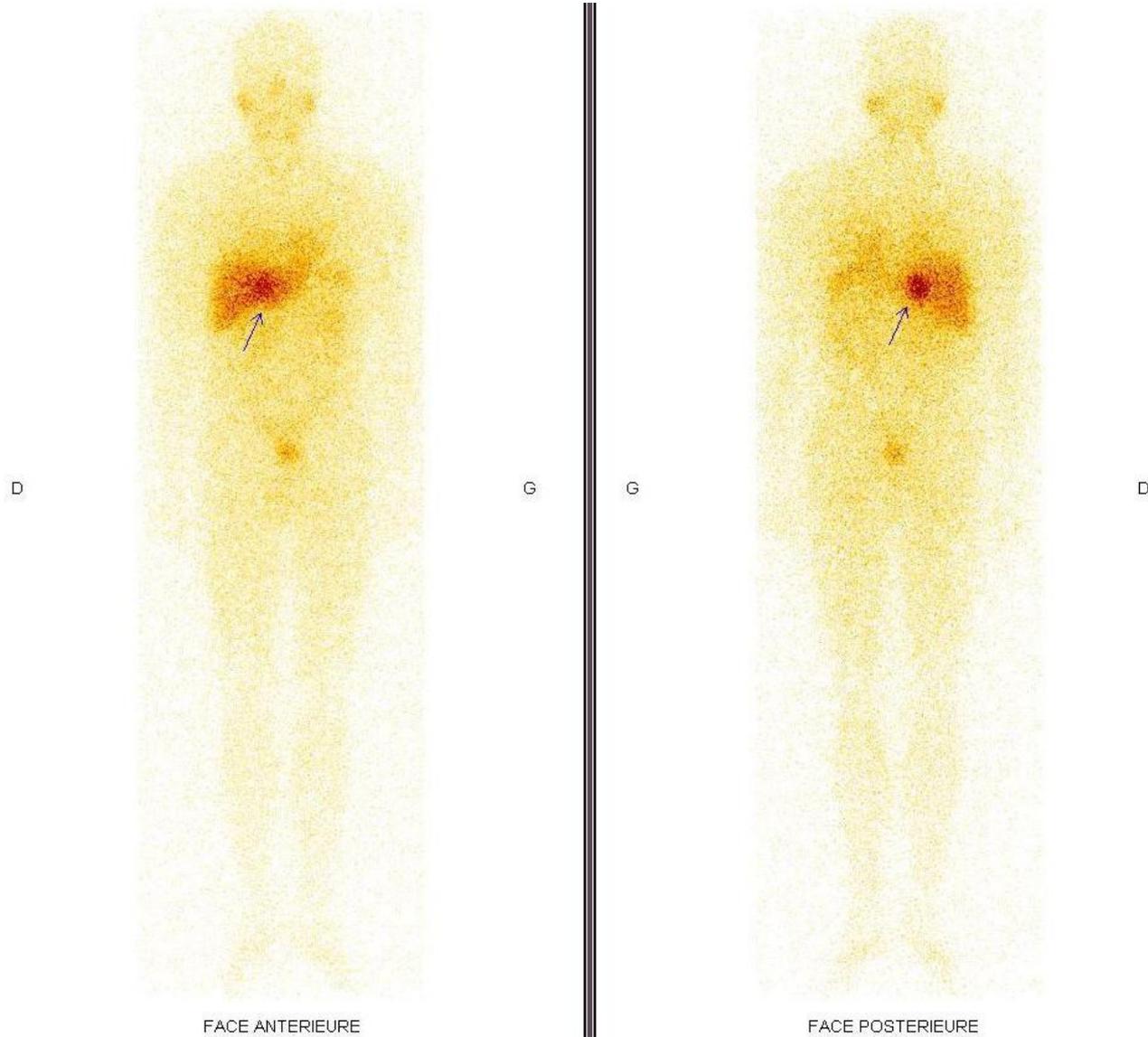
scintigraphie à la MIBG

Résultats

situation pathologique:

- Les Phéochromocytomes et les paragangliomes sont diagnostiqués par la MIBG avec:
 - Une **spécificité de 90-97%**.
 - Et une sensibilité **de 80-90%** s'ils sont sporadiques, plus faible (**50 à70%**) s'ils sont multiples(NEM2), malins ou non sécrétants
 - en cas de phéochromocytome surrénalien, on peut observer une hyperfixation homolatérale à la masse, d'intensité supérieure à celle du foie.
 - Dans les cas de phéochromocytome bilatéral: hyperfixation bilatérale d'intensité supérieure à celle du foie.
 - Dans les cas de phéochromocytomes extrasurréniens ou paragangliomes, on observe une fixation dans une **aire pouvant contenir du tissu chromaffine**.
 - Enfin, en cas de phéochromocytome malin, des fixations au niveau des **aires normalement dépourvues en tissu chromaffine orientent vers des métastases**.

Scintigraphie à la MIBG-I131:phéochromocytome surrenalien droit



scintigraphie à la MIBG

limites de l'examen

- **Faux positifs:** une rétention du traceur au niveau des voies excrétrices urinaires peut prêter à confusion avec un phéochromocytome surrénalien(moins avec le SPECT-CT).
- **Faux négatifs :** interférences médicamenteuses (labétalol, antidépresseurs tricycliques).
- La sensibilité de la MIBG est moins bonne dans les tumeurs malignes, où elle est estimée à **60 à 70%**(en raison d'une vraisemblable diminution de l'expression du transporteur noradrénergique).
- Elle est encore médiocre dans les formes familiales, de l'ordre de **50 %** en cas de tumeurs extra surrénaliennes, avec un risque élevé de faux négatif dans les localisations supra diaphragmatiques.
- Dans ces situations, les performances de la scintigraphie à l'octréoscan (SRS)et/ou de la TEP-FDG seraient supérieures.

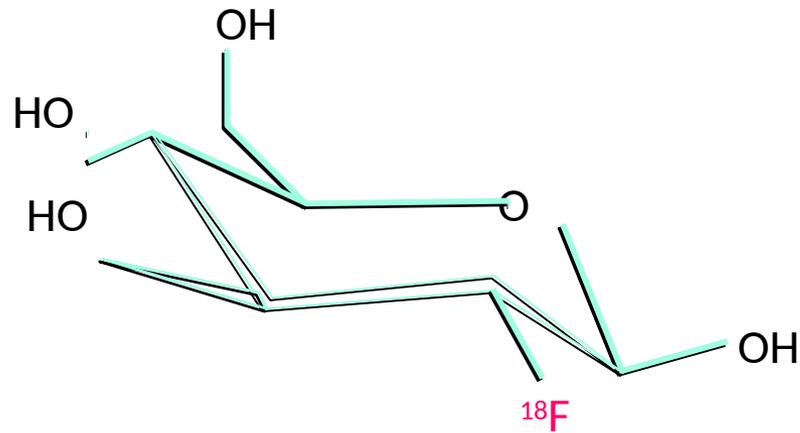
La tomographie d'émission de positons (TEP)

- Nouvelle technique d'imagerie fonctionnelle très performante qui a modifié de manière importante les stratégies d'exploration en oncologie.
- Cette technique entre progressivement dans la pratique courante en cancérologie endocrinienne.

Imagerie TEP TDM

- La TEP TDM est une technique d'imagerie isotopique.
- nécessite l'injection d'un traceur radioactif émetteur de positon.
- Le plus utilisé est le Fluor 18 qui permet de marquer diverses molécules: **glucose (FDG)**, **DOPA(FDOPA)**...
- Images tomographiques de meilleure qualité, meilleure résolution spatiale: de l'ordre de 5 à 10 mm.

Le Vecteur : ^{18}F FDG

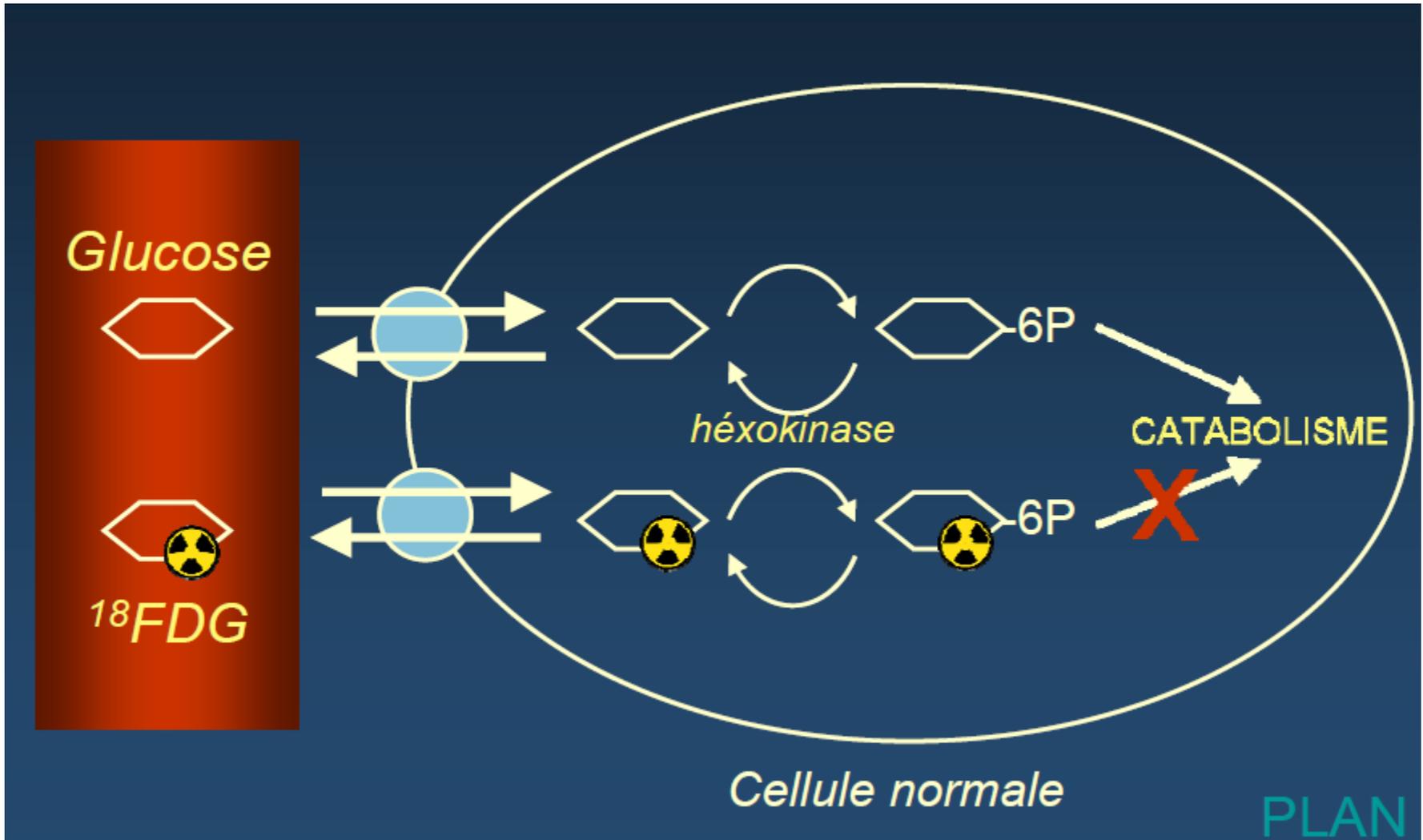


Captation cellulaire analogue à celle du glucose

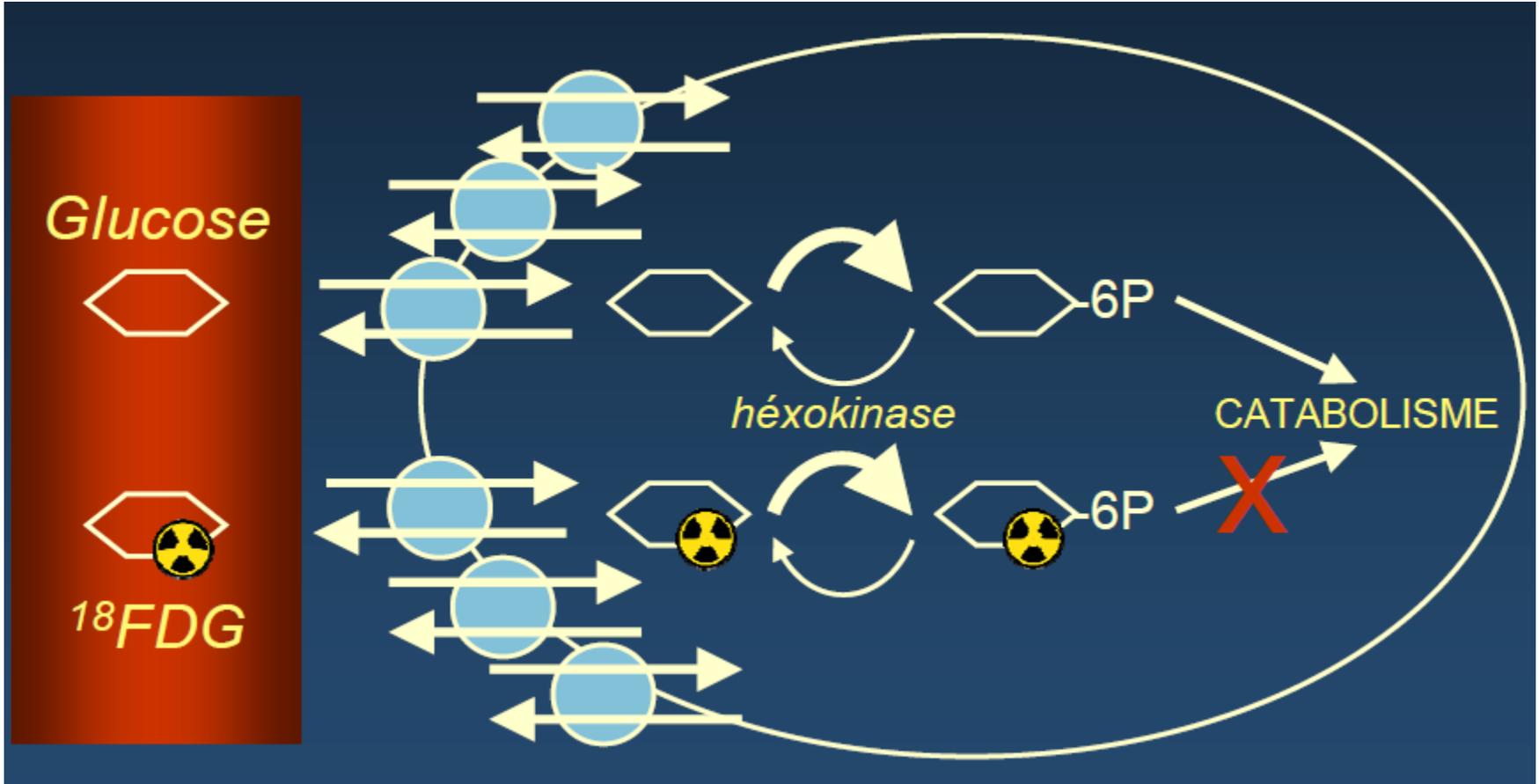
Métabolisme du FDG dans l'organisme : suit le métabolisme du glucose

- Le Principe est fondé sur **l'augmentation de la consommation tissulaire** du glucose, induite par la transformation maligne.
- Une fois capté, le ^{18}F FDG est phosphorylé(héxokinase) au cours de la première étape de la glycolyse mais ne peut être ensuite métabolisé par cette voie.
- une fois phosphorylé, le FDG ne peut quitter la cellule où ou il s'accumule en fonction de l'activité métabolique du tissu considéré.

Métabolisme du FDG



Cellule néoplasique



- un grand besoin en énergie
 - une surexpression des récepteurs membranaires du glucose (**GLUT 1**)
 - et une forte activité héxokinase
- >>> Le FDG va donc être piégé au sein de ces cellules hypermétaboliques

III Accumulation

Difficultés

- Faux positifs:
 - Inflammation ou infection
 - Tissus lymphoïde et digestif
 - Muscles, graisse brune, cerveau, cœur, thymus
 - Activité urinaire.
- Faux négatifs:
 - Volume tumoral (<10mm \varnothing)
 - Tumeurs très différenciée.
 - Tumeurs pauci-cellulaires.

Fixations physiologiques du FDG

- Cerveau
- Cœur
- Voies urinaires
- Thymus
- Muscles
- Thyroïde et glandes salivaires
- Graisse brune(thermogenèse)
- Tube digestif
- Tissu lymphoïde
- Foie, rate(±)
- Moelle osseuse



Indications

Incidentalome surrénaliens:

- Permet différencier les lésions bénignes des lésions malignes.
- Excellente valeur prédictive négative (VPN)
- La fixation physiologique des surrénales au ^{18}F FDG est peu intense. La positivité est généralement retenue lorsque la fixation surrénalienne est supérieure à la fixation hépatique (**rapport > 1,45**). ***
- La possibilité de fixation TEP d'une lésion bénigne doit, cependant, être connue et prise en compte dans la décision thérapeutique (sensibilité environ de 88 %).

Corticosurrénales malins:

- tumeurs très agressives
- et la TEP-FDG est actuellement considérée comme **le meilleur examen pour le bilan d'extension**.
- les corticosurrénales ne présentant pas de fixation du traceur ^{18}F FDG sont des situations rares.

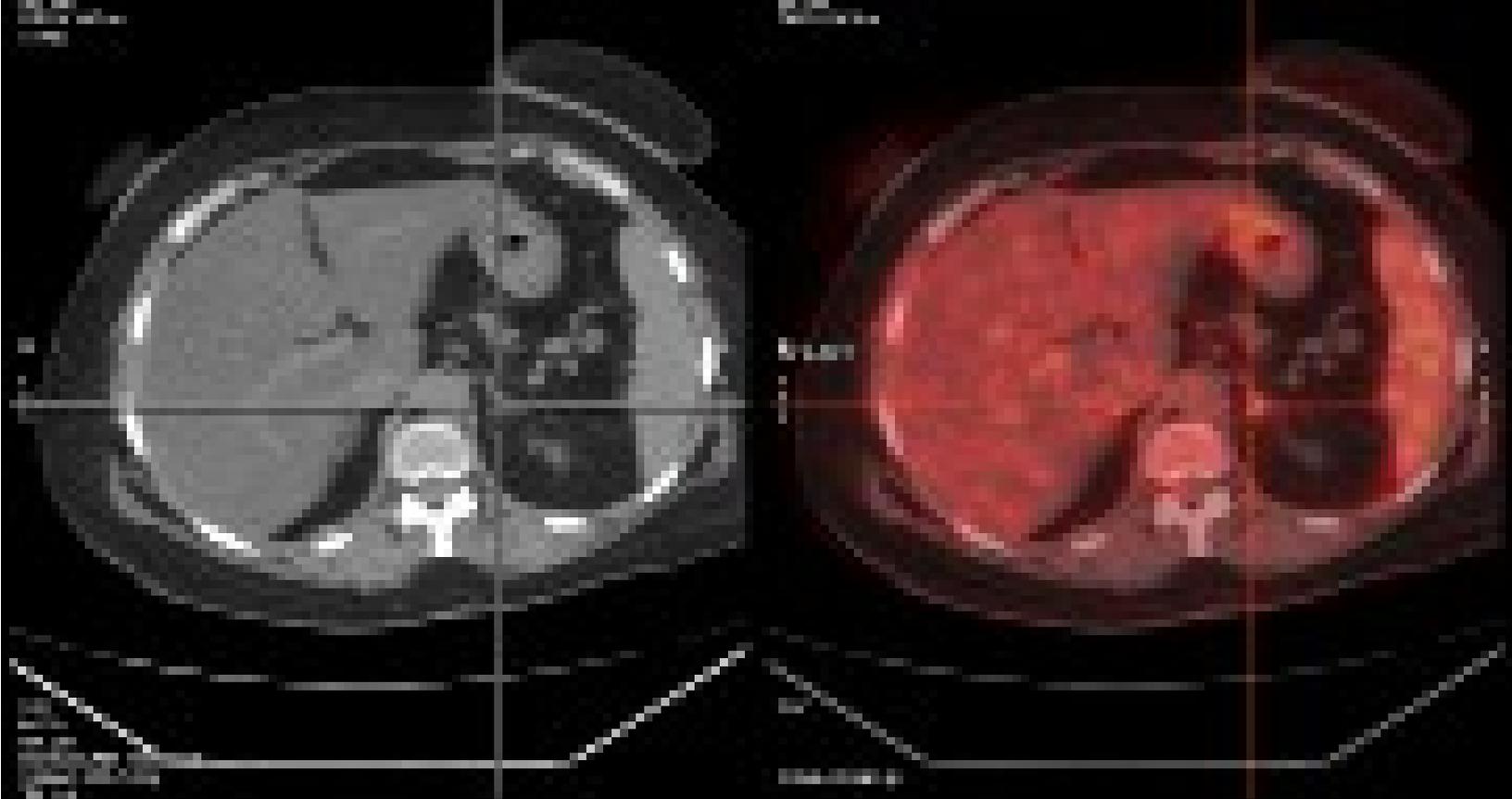
Phéochromocytomes et paragangliomes:

- il est connu que les phéochromocytomes bénins comme malins peuvent présenter une captation du ^{18}F -FDG.
- La TEP-FDG a une très bonne sensibilité dans ces tumeurs, comparable à celle de la MIBG dans les formes bénignes, supérieure dans les formes malignes où la TEP-FDG est devenue **l'examen de référence** pour le bilan d'extension et le suivi thérapeutique.

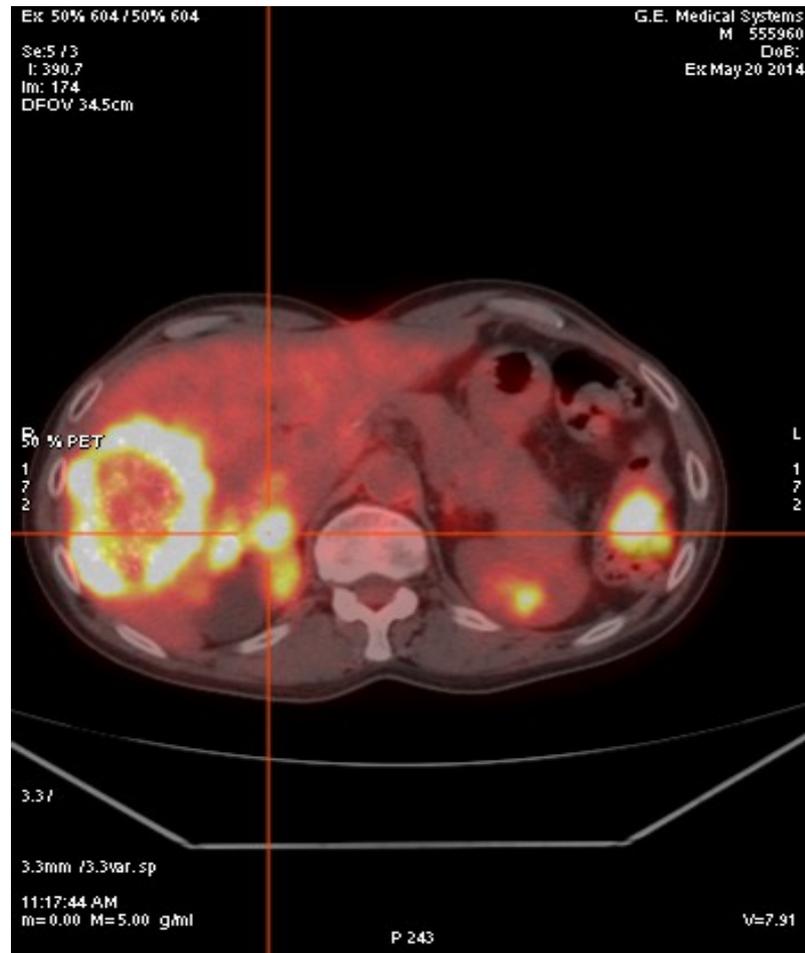
*** Groussin L et al. ^{18}F -Fluorodeoxy-glucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1713-22

Boland GW, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and metaanalysis of diagnostic test performance. *Radiology* 2011;259:117-26).

Patiente de 53 ans suivie pour néoplasie du sein droit
métastatique au niveau osseux et avec localisation surrénalienne
gauche



Patient de 54 ans avec ADK colique et métastases surrénalienne droite et hépatique.

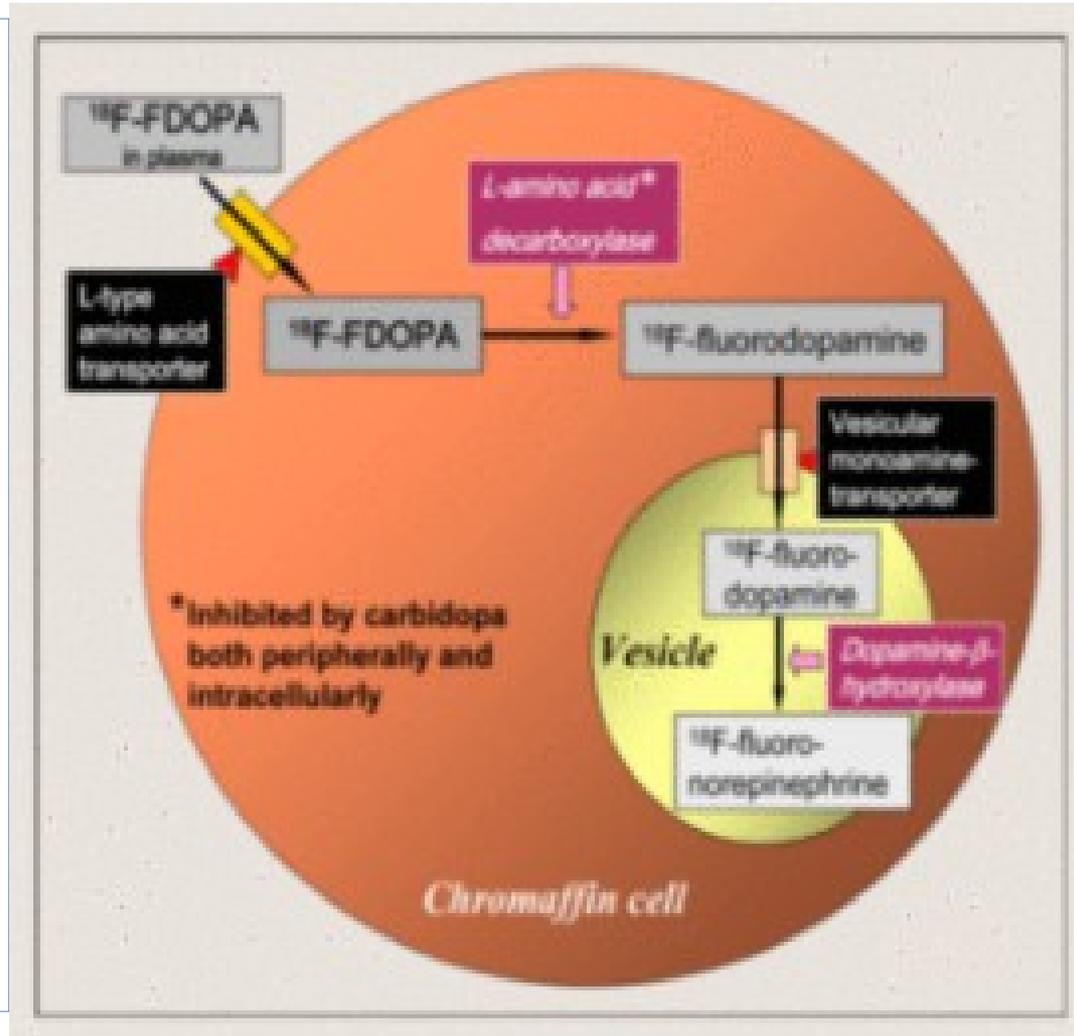


TEP A LA 18 F-DOPA

- Peptide **précurseur de la dopamine** (dihydroxyphénylalanine):

- captation par le tissu chromaffine
- puis décarboxylation en amines biogènes,
- puis stockage(VS):

H **traceur à fonction spécifique**
(contrairement au 18FDG).



TEP A LA 18 F-DOPA

- AMM européenne(2006):
 - Difficultés logistiques d'approvisionnement (période du 18F : 110 mn)
 - Coût élevé.
- avantages de l'imagerie L-DOPA / imagerie SPECT :
 - Clichés dans l'heure suivant l'injection.
 - Pas d'interférence médicamenteuse.
 - Pas de fixation sur les surrénales normales.
 - Au niveau thoracique, aucune activité physiologique n'est visible (en particulier au niveau du myocarde).
 - Au niveau cérébral, seuls les noyaux gris centraux sont visibles.
- Résultats très prometteurs :
 - Paragangliomes surrénaliens et extrasurrénaliens, neuroblastomes.
 - Tumeurs Endocrines Digestives

Ce qu'il faut retenir

- L'**iodo-Norcholesterol**: traceur spécifique de la corticosurrénale. Principale indication: adénome cortisolique infraclinique ou (**ACIC**).
- La **MIBG** marquée à l'iode 123(131) et la **18F-DOPA** traceurs de la médullosurrénale, utiles pour le bilan **des PHEO/PGL**.
- La **TEP FDG occupe une place centrale**, en complément du bilan hormonal et morphologique:
 - bilan des masses surrenaliennes de nature indéterminée à l'imagerie radiologique(caractérisation et bilan d'extension corps entier)
 - excellente VPN de la TEP au 18 FDG(>95%) pour écarter la malignité++
+
 - bilan d'extension et de suivi des CSM et des PHEO mutés SDH.

Merci de votre attention