

## MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES DES MALADIES SYSTÉMIQUES

par **Françoise ARCHAMBEAUD** (Limoges)

*Des manifestations endocriniennes peuvent être présentes dans certaines maladies systémiques. L'expression clinique, rarement inaugurale, consiste le plus souvent en un dysfonctionnement endocrinien associé ou non à un syndrome lésionnel. Les granulomatoses inflammatoires atteignent principalement la région hypothalamo-hypophysaire avec le diabète insipide éventuellement accompagné d'une insuffisance anté-hypophysaire. L'histiocytose en est la première étiologie suivie par la sarcoïdose. L'aspect radiologique n'est pas pathognomonique avec souvent un épaissement de la tige pituitaire et perte de la brillance spontanée de la post-hypophyse, parfois une masse sellaire ou suprasellaire. Pour les vascularites, en particulier la maladie de Wegener, l'expression endocrinienne est aussi essentiellement hypophysaire. Pour les localisations thyroïdiennes il s'agit surtout de l'amylose et de la sarcoïdose. Les atteintes surrénaliennes sont essentiellement rencontrées dans la maladie d'Erdheim Chester, l'amylose et le syndrome des antiphospholipides. Le POEMS représente un groupe à part où les diverses endocrinopathies restent d'étiopathogénie mystérieuse. Plus rarement un syndrome inapproprié d'ADH peut être présent dans la sarcoïdose, le xanthoma disseminatum et la maladie de Wegener. Pour les atteintes testiculaires, l'amylose est la principale cause mais sarcoïdose, périartérite noueuse, maladie de Erdheim Chester, maladie de Rosai Dorfman, maladie de Wegener peuvent aussi être responsables.*

**Mots-clé :** endocrinopathies, maladies systémiques, histiocytoses, sarcoïdose.

### INTRODUCTION

Des manifestations endocriniennes, bien que rares, peuvent être présentes dans de nombreuses maladies systémiques telles des granulomatoses inflammatoires, des maladies de surcharge ou des maladies auto-immunes. L'expression clinique consiste le plus souvent en un dysfonctionnement endocrinien associé ou non à un syndrome lésionnel qui est exceptionnellement isolé. Ces manifestations endocriniennes sont rarement inaugurales de la maladie systémique, dans ce cas la démarche diagnostique est difficile.

Ces différentes pathologies générales à expression endocrinienne seront décrites ainsi que les moyens diagnostiques et de les principes thérapeutiques.

### MALADIES GRANULOMATEUSES ET INFLAMMATOIRES

#### SARCOÏDOSE

Granulomatose multi-systémique d'étiologie inconnue, elle atteint préférentiellement les ganglions lymphatiques, le poumon, la peau. Elle touche l'adulte jeune. L'évolution est souvent favorable sans traitement mais il existe des formes sévères. L'atteinte du

système nerveux central et périphérique se voit chez 15 % des patients atteints de sarcoïdose (1). Dans la plupart des cas, la neurosarcoïdose est associée à une atteinte multi-systémique mais peut parfois être isolée (2).

Il s'agit de la granulomatoses la plus fréquente, la prévalence de la sarcoïdose est de 6 à 7 pour 100 000 habitants et son incidence de 15 à 25 cas annuels pour 100 000 habitants. Le diagnostic est le plus souvent fait sur les biopsies des glandes salivaires ou les biopsies trans-bronchiques, la preuve histologique est l'accumulation de lymphocytes T et de cellules phagocytaires qui forment des granulomes épithélioïdes non caséifiés. L'étude du liquide broncho-alvéolaire avec l'augmentation du rapport CD4/CD8 peut aussi être une aide au diagnostic.

Lors des neurosarcoïdoses, la région hypothalamo-hypophysaire est atteinte dans la moitié des cas par une infiltration extensive du granulome inflammatoire. Le diabète insipide en est la principale manifestation, il peut être lié à une déficience en vaso-récepteurs, une perte des neurones neurosécréteurs, mais aussi une dysfonction des osmo-récepteurs et une perturbation de l'osmostat. Une polydypsie primaire est plus rare mais peut aussi être secondaire à l'hypercalcémie de la sarcoïdose et/ou un diabète insipide néphrogénique (1). Une insuffisance anté-hypophysaire est possible et porte préférentiellement sur la fonction gonadotrope mais également sur la fonction somatotrope qui est peu étudiée du fait de l'âge des sujets. L'insuffisance anté-hypophysaire touche souvent 2 ou 3 secteurs du fait de l'atteinte hypothalamique de la sarcoïdose. Une hyperprolactinémie est retrouvée dans un tiers des cas (1, 3) mais la galactorrhée est rare. Exceptionnellement a été décrit un syndrome inapproprié de sécrétion d'ADH (2). Des manifestations hypothalamiques peuvent être rencontrées (sommolence, insomnie, troubles de la thermorégulation, obésité, troubles de la personnalité) (1). De ces données, il ressort qu'une évaluation répétée de la fonction hypophysaire est souhaitable lorsqu'une neurosarcoïdose est diagnostiquée (2).

L'exploration par IRM peut montrer un épaississement de la tige pituitaire, une diminution de l'hypersignal de la post-hypophyse en T1, un réhaussement homogène du signal avec gadolinium (1). Des masses nodulaires hypophysaires et/ou une masse suprasellaire prenant le contraste sont présentes dans la moitié des cas. Par ailleurs les méninges sont parfois bien visualisées par le gadolinium (3). Dans 9 cas d'atteinte hypothalamo-hypophysaire de sarcoïdose, un épaississement de la tige a été trouvé 5 fois, une anomalie hypophysaire 2 fois et des lésions neurologiques dans 6 cas (4). De façon atypique, un aspect kystique hypophysaire a été décrit (5). Une biopsie hypophysaire peut être nécessaire pour obtenir une preuve histologique si la lésion est unique. L'exploration du liquide céphalo-rachidien peut aider au diagnostic avec l'étude de l'enzyme de conversion et du rapport CD4/CD8. L'évolution sous corticothérapie se fait souvent vers la complète régression des images (4, 6) alors que la guérison hormonale n'est partielle que dans 2 cas sur 9. Le diabète insipide apparaît plus facilement curable par le traitement général que l'insuffisance anté-hypophysaire (7).

La localisation thyroïdienne de la sarcoïdose est rare et rencontrée dans moins de 1 % des cas (1, 8). Il peut s'agir d'un goitre nodulaire (9) ou parfois d'un nodule thyroïdien douloureux (10). Une seule observation a rapporté une atteinte thyroïdienne isolée (11). La coexistence d'un nodule de sarcoïdose et de maladie de Basedow a été décrite ainsi que l'existence d'une hypothyroïdie (1, 8, 12).

L'atteinte surrénalienne est très rare, souvent de découverte autopsique (1), exceptionnellement elle est à l'origine d'une insuffisance surrénalienne.

Le pancréas est très rarement atteint : dans les 25 cas rapportés il s'agissait de découvertes autopsiques, cependant à la tomодensitométrie il peut s'agir d'une masse pseudo-neoplasique le plus souvent asymptomatique, en particulier sans diabète associé (1). Récemment un cas de sarcoïdose avec des lésions pulmonaires et un aspect tumoral pancréatique a été rapporté (13).

Une sarcoïdose testiculaire est possible et se manifeste par un syndrome pseudo-tumoral indolore, unilatéral ou moins fréquemment bilatéral (1). Un trouble de la fonction leydigienne est parfois associé. Dans certaines observations la régression spontanée est possible, ailleurs l'évolution est favorable sous corticoïdes (1).

Il existe une association probablement non fortuite d'endocrinopathies auto-immunes et de sarcoïdose : une thyroïdite chronique, une maladie de Basedow, une maladie d'Addison ou une insuffisance ovarienne prématurée, voire une polyendocrinopathie auto-immune type 2 ou 3 seraient présentes dans 20 % des sarcoïdoses (14). Ailleurs, dans une étude de 111 patients atteints de sarcoïdose, le risque d'hypothyroïdie infraclinique est multiplié par 7, la présence des anticorps anti-TPO est multiplié par 2,2 surtout chez les femmes (15).

Les anomalies du métabolisme phospho-calcique sont souvent présentes au cours de la sarcoïdose : une hypercalcémie dans 10 à 13 % des cas. Elle est secondaire à la production accrue de 1,25 dihydroxy-vitamine D3 par les lésions granulomateuses (8) qui sont stimulées par l'interferon gamma, surtout dans les macrophages alvéolaires (1). Il en résulte une augmentation de la résorption intestinale de calcium. L'hypercalciurie est plus fréquente que l'hypercalcémie, elle est retrouvée dans 30 % des cas (1). L'hypercalcémie survient surtout lors de l'exposition solaire et la production de vitamine D3 par la peau, elle peut être alors à l'origine d'une hypoparathyroïdie fonctionnelle. Il est important de diagnostiquer ces troubles du métabolisme phospho-calcique, car ils sont à l'origine d'une altération de la fonction rénale : néphrolithiase, néphrocalcinose, insuffisance rénale chronique. Les traitements efficaces de l'hypercalcémie sont les corticoïdes, la chloroquine et l'hydroxychloroquine qui diminuent la production de 1,25 dihydro-vitamine D (1,8).

## HISTIOCYTOSES

Les histiocytoses sont un groupe hétérogène de définition histologique du fait de la présence tissulaire anormale de cellules non cohésives à noyau réniforme, cytoplasme abondant et chromatine différenciée. Il s'agit d'accumulation le plus souvent de macrophages, de cellules dendritiques ou d'hémoblastes. Les atteintes peuvent être mono-tissulaires ou multi-systémiques. Elles sont le plus fréquemment secondaires à une cause identifiable (corps étranger, erreur innée de métabolisme, syndrome d'activation macrophagique, hémopathies). Ailleurs il s'agit d'histiocytose primitive et l'on distingue les histiocytoses langerhansiennes des histiocytoses non langerhansiennes (16).

### *Histiocytose Langerhansienne (HLH)*

C'est une affection rare d'étiologie inconnue. Elle est caractérisée par l'accumulation et/ou la prolifération de cellules dendritiques spécifiques ressemblant aux cellules normales épidermiques ou cellules de Langerhans. Il s'agit d'une maladie clonale sans facteur héréditaire identifié. La prolifération des histiocytes, cellules immuno-compétentes de type dendritique provenant du système phagocytaire mono-nucléaire médullaire (présentes normalement dans la peau et le poumon) constituent des granulomes plus ou moins organisés associés à des éosinophiles et des lymphocytes. Cette patho-

logie est le plus souvent multi-viscérale, les localisations les plus fréquentes sont l'os, le poumon, la peau, la post-hypophyse mais peuvent être aussi isolées. Le diagnostic immuno-histochimique spécifique repose sur la présence d'antigènes de surface CD1a qui correspondent en microscopie électronique aux granules de Birbek encore appelés corps X (16). La présence d'antigènes cytoplasmiques correspondant à la protéine S 100 n'est pas spécifique.

L'histiocytose de Langerhans (HLH) regroupe en réalité différentes formes (17) :

- le granulome éosinophile ou histiocytose X, forme localisée le plus souvent osseuse,
- le syndrome de Hand-Shüller-Christian, lésion osseuse multiple avec exophtalmie et diabète insipide,
- le syndrome de Hashimoto Pritzker, forme congénitale cutanée,
- la maladie de Letterer-Siwe, forme généralisée fulminante.

L'histiocytose langerhansienne (HLH) atteint préférentiellement l'enfant mais 30 % des formes surviennent à l'âge adulte (18). L'incidence est de 0,54 à 0,9 pour 100 000 enfants par an, 1 à 2 cas par million d'adulte par an. L'atteinte endocrinienne est dominée par la localisation hypothalamo-hypophysaire, en particulier le diabète insipide, les localisations thyroïdiennes sont en revanche plus rares.

La maladie est considérée comme active si les symptômes persistent ou progressent (16). Les manifestations non endocriniennes de la HLH sont nombreuses, chaque tissu atteint, peut être associé ou non à une dysfonction. Les atteintes osseuses, pulmonaires, cutanées et post-hypophysaires prédominent chez les adultes tandis que l'atteinte hépatique, splénique, ganglionnaire et osseuse sont plus fréquentes chez les enfants. Lorsque l'affection atteint un seul site, il s'agit souvent d'une lésion osseuse ou cutanée ou ganglionnaire, l'atteinte mono-tissulaire est associée à un bon pronostic au contraire de l'atteinte multi-systémique qui nécessite plusieurs armes thérapeutiques (16). L'atteinte pulmonaire est présente dans 60 % des cas avec des images nodulaires ou micronodulaires. L'atteinte cutanée est polymorphe, intertrigo des grands plis, lésions fissuraires, vésiculo-pustuleuses, chroniques, lésions ulcéreuses des muqueuses. L'atteinte osseuse est prédominante au niveau des os longs et du crâne sous la forme de lacunes.

Tableau 1. – **Prévalence des déficits hypophysaires dans l'histiocytose langerhansienne**  
[d'après Makras (16)].

Auteurs	Population	Nombre patients	Maladies multisystémiques	Déficit hypophysaire (tout)	DI	PRL	FSH/LH	GH	ACTH	TSH	Pan-hypo
Nanduri et al.*	Enfants Adultes	275	144 (52%)	50 (18%)	49 (18%)	NP	7 (3%)	21 (8%)	3 (1%)	5 (2%)	3 (1%)
Kaltsas et al.*	Adultes	12	11 (92%)	12 (100%)	12 (100%)	2 (17%)	7 (58%)	8 (67%)	5 (42%)	5 (42%)	5 (42%)
Arico et al.	Adultes	274	188 (67%)	NP	81 (30%)	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Donadieu et al.*	Enfants Adultes	589	NP	145 (25%)	141 (24%)	NP	17 (3%)	61 (10%)	10 (2%)	23 (4%)	9 (2%)
Grois et al.	Enfants	1741	520 (30%)	NP	212 (12%)	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Makras et al.*	Adultes	17	17 (100%)	16 (94%)	16 (94%)	2 (12%)	9 (53%)	9 (53%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)

Abréviations : ACTH, patients avec déficit ACTH ; FSH/LH, patients avec déficit gonadotrope ; GH, patients avec déficit GH ; Pan-hypo, pan-hypopituitarisme ; PRL, patients avec hyperprolactinémie ; TSH, patients avec déficit TSH ; NP, non précisé.

Les études avec \* incluent les patients avec exploration complète de la fonction anté- et post-hypophysaire.

Les manifestations endocriniennes de la HLH sont plus fréquentes (tableau 1) dans un contexte d'atteinte multi-systémique, mais peu d'études se sont intéressées à la prévalence de ces manifestations (16). Elles sont exceptionnellement révélatrices de l'HLH (19). Chez l'enfant, l'atteinte hypothalamo-hypophysaire est présente chez 5 à 50 % des enfants avec HLH et 2 à 25 % développent un diabète insipide (16, 20, 21, 22). Chez l'adulte, le diabète insipide est pratiquement constant (16, 18). Lorsque l'on considère les sujets avec atteinte multi-systémique, la prévalence du diabète insipide est de 40 % (16). Le diabète insipide survient en général dans l'année qui suit le diagnostic de HLH mais il peut être aussi inaugural (18, 23, 24), dans ce cas 50 % des patients développent d'autres manifestations d'HLH dans l'année (16). Inversement, le diabète insipide peut survenir dans les 10 ans qui suivent le diagnostic de HLH. La pathogénie du diabète insipide est due, soit à l'infiltration, soit à un mécanisme auto-immun avec développement d'anticorps anti-vasopressine chez les adultes (16, 18, 25).

Une atteinte anté-hypophysaire est trouvée chez plus de 20 % des patients avec HLH et le plus souvent associée avec un diabète insipide, dans de très rares cas le déficit anté-hypophysaire survient en dehors d'un diabète insipide (23, 26). Une fois établi, le déficit anté-hypophysaire est définitif quel que soit le traitement de l'HLH. Le déficit en GH est le plus fréquent. Dans une série longitudinale de 589 patients où le début de l'HLH est survenu dans l'enfance, le déficit en GH se développe chez 10 % des patients dans les 5 ans suivant le diagnostic (21). Dans les séries adultes, le déficit en GH lorsqu'il a été évalué est présent dans environ 60 % des cas et est toujours associé à un diabète insipide. Le déficit gonadotrope survient aussi particulièrement chez les adultes avec une latence de 7 ans après le diagnostic de diabète insipide, il est retrouvé dans environ 50 % des cas évalués chez l'adulte (18). Le déficit corticotrope a été décrit chez moins de 3 % des enfants présentant une atteinte hypophysaire (21) et chez 42 % des adultes (18). Dans de rares cas il est isolé. Le déficit thyroïdienne est également fréquent chez 40 % des patients adultes, et chez 2 à 16 % des enfants (16). De rares études se sont intéressées à la sécrétion de prolactine qui est variable, des taux modérément élevés ont été rapportés en particulier chez les adultes (16, 18).

Ainsi, chez les patients ayant une HLH, il paraît utile d'explorer régulièrement la fonction anté-hypophysaire dont l'atteinte peut être évolutive, en particulier s'il y a des anomalies radiologiques hypothalamo-hypophysaires.

Les autres manifestations hypothalamiques non endocriniennes consistent en des troubles de l'appétit, de la thermo-régulation, des troubles du sommeil et du comportement avec déficit cognitif et adipsie (18). Une hyperphagie avec obésité secondaire est possible. L'association diabète insipide, adipsie et troubles de la mémoire rend particulièrement complexe l'équilibre thérapeutique. Tous ces patients ont une atteinte histiocyttaire extra-endocrinienne, particulièrement osseuse chez l'adulte, au niveau de la voûte et de l'os temporal (18).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire est la méthode de choix pour l'évaluation de l'HLH. Il existe une anomalie dans 87 % des cas mais sans spécificité (18). Il peut s'agir de la disparition du signal hyper-intense en T1 de la post-hypophyse parfois seule anomalie, d'un aspect d'épaississement symétrique de la tige pituitaire (plus de 3 mm) se rehaussant après gadolinium dans 70 % des cas (18). L'histiocytose représentée en fait plus de 60 % des grosses tiges pituitaires (27). La présence de lésions hypothalamiques est décrite dans 8 à 18 % des cas (16, 18). Des images pseudo-tumorales hypophysaires ou des images de selle turque vide peuvent être présentes (16,

23, 27). Une selle turcique vide est rapportée chez 30 % des patients (28) présentant un déficit anté-hypophysaire. Enfin, dans plus de 70 % des cas, il existe plusieurs anomalies radiologiques hypothalamo-hypophysaires associées. Il faut rappeler que des déficits hypophysaires peuvent être vus en l'absence de toute anomalie structurelle de l'hypothalamo-hypophyse (16). Pour l'évaluation de l'atteinte histiocytaire du système nerveux central, la scintigraphie au  $^{18}$  FDG (29) semble plus sensible et plus précoce que l'IRM. Dans une petite série de patients, elle est anormale 6 fois sur 7, soit du fait d'une hyperfixation témoignant d'un hypermétabolisme et d'un processus actif, soit en montrant une hypofixation en faveur de séquelles ou d'autres pathologies (29). Une évaluation thérapeutique pourrait être intéressante car les lésions peuvent régresser après corticothérapie ou chimiothérapie (29).

Concernant les atteintes thyroïdiennes, une trentaine de cas a été rapportée (30, 31, 32). Cette atteinte est surtout décrite chez les enfants mais aussi l'adulte jeune (31, 33) L'atteinte thyroïdienne survient le plus souvent au cours d'une atteinte multi-systémique de l'HLLH, mais elle peut être révélatrice de l'histiocytose (30). Elle est parfois associée à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (34). Il peut s'agir d'un goitre ou d'un nodule isolé (35), une hypothyroïdie peut être secondaire à l'infiltration de la glande (36). Exceptionnellement, une hyperthyroïdie initiale suivie d'une hypothyroïdie a été rapportée (30). Des adénopathies ou une paralysie récurrentielle peuvent parfois donner le change avec une pathologie néoplasique (30). En fait, la localisation thyroïdienne est asymptomatique dans 25 % des cas, et elle est spontanément résolutive (35). Des signes généraux sont parfois observés (fièvre, asthénie, amaigrissement), (33). En échographie ou tomodensitométrie, les formations thyroïdiennes sont arrondies, à limites plus ou moins nettes et non calcifiées. Selon Oudidi, la scintigraphie au  $^{111}$ In. Pentetreotide pourrait être utile pour révéler les autres localisations (30). La cytoponction thyroïdienne peut aussi aider au diagnostic. Lors d'une éventuelle cure chirurgicale l'examen extemporané est difficile à différencier des carcinomes thyroïdes (30). Seule l'histopathologie permet le diagnostic des granulomes à cellules Langerhans, les cellules sont à noyau contourné, le cytoplasme est faiblement éosinophile avec peu ou pas de particules phagocytaires, il y a en immuno-histochimie des antigènes membranaires CD1a ainsi que des granules de Birbek en microscopie électronique (36). L'évolution de la maladie thyroïdienne est variable, rapidement défavorable ou spontanément régressive. Les facteurs de pronostic sont l'âge, le nombre de localisation initiale, le dysfonctionnement des organes, la réponse initiale au traitement. Le traitement de l'atteinte thyroïdienne est essentiellement la chirurgie (30).

Les traitements de l'histiocytose ne sont pas encore définis et font appel à une corticothérapie dans les formes récentes nodulaires symptomatiques : 0,5 à 1 mg/kg pendant 6 à 12 mois. Par ailleurs, dans certain cas une radiothérapie est nécessaire, éventuellement associée à une chimiothérapie à base de vinblastine et d'étoposide. Le traitement est conseillé dans les formes multi-systémiques alors que pour une seule localisation l'abstention thérapeutique est la règle. La combinaison de la vinblastine et des stéroïdes est le traitement initial des formes systémiques le plus courant. La radiothérapie à des doses de 25 grays a été utilisée chez les patients avec des lésions hypothalamo-hypophysaires sans qu'il y ait de restauration de la fonction hormonale (16).

### ***Histiocytoses non Langerhansiennes***

Maladies très rares, elles sont aussi caractérisées par la présence tissulaire anormale de cellules de la lignée monocyte-macrophage (37).

### *La maladie de Erdheim Chester*

Il s'agit d'une xanthogranulomatose rare, 240 cas environ ont été rapportés, essentiellement chez l'adulte. L'infiltration histiocyttaire entraîne des signes cutanés (xanthelasma et xanthome), des lésions osseuses métaphysaires (ostéosclérose symétrique des os longs), des lésions orbitaires avec exophtalmie parfois. L'infiltration interstitielle pulmonaire est un élément important du diagnostic à l'origine d'une fibrose pulmonaire (28). Il peut y avoir aussi une fibrose rétro-péritonéale et des signes généraux (38).

Les manifestations endocriniennes sont essentiellement représentées par un diabète insipide associé ou non à une insuffisance anté-hypophysaire (39, 40). Le diabète insipide précède parfois de plusieurs années le diagnostic de la maladie d'Erdheim Chester. L'imagerie peut mettre en évidence des lésions hyper-intenses supra-hypophysaires (28, 39, 41). En l'absence de signe radiologique hypophysaire, l'infiltration peut être hypothalamique (41).

Une infiltration surrénalienne bilatérale associée ou non à un déficit hormonal est souvent présente. Dans une série de 22 patients présentant une maladie d'Erdheim Chester, 30 % ont une infiltration surrénalienne bilatérale (42). Sur 7 patients explorés, une insuffisance surrénalienne était présente 5 fois. Dans la méta-analyse de Haroche et coll. (42) qui concernait 240 cas d'Erdheim Chester, l'atteinte surrénalienne a été décrite chez 15 patients. Les signes radiologiques sont une hypertrophie qui peut aller jusqu'à 6 cm, parfois associés à une fibrose péri-aortique dite « aorte charbon », l'atteinte surrénalienne est symétrique (42).

Quelques observations relatent des localisations thyroïdiennes et testiculaires (38).

Le diagnostic de maladie d'Erdheim Chester est fortement évoqué grâce aux signes radiologiques caractérisés par une atteinte bilatérale et symétrique des métaphyses et des diaphyses des membres inférieurs à type d'ostéosclérose. Le diagnostic histologique repose sur la présence d'histiocytes spumeux n'exprimant pas la protéine S 100 ni le CD1a (donc sans granules de Birbek), mais ils sont positifs pour le CD68. Les histiocytes sont entourés d'une inflammation polymorphe réalisant un xanthogranulome (38). Le traitement de la maladie d'Erdheim Chester n'est pas codifié, fait appel au corticostéroïdes, la chimiothérapie, la résection chirurgicale et la radiothérapie (38).

### *Maladie de Rosai Dorfman*

Affection également très rare, il s'agit d'une histiocytose hémophagocytaire avec lymphadénomégalie cervicale qui atteint les enfants et se manifeste par des adénopathies cervicales massives associées parfois à des signes généraux. Il peut exister des lésions extra-ganglionnaires avec des atteintes cutanées, naso-pharyngiennes, osseuses, orbitaires (43, 44). Histologiquement il s'agit d'une histiocytose sinusale avec lymphadénopathie, les histiocytes sont positifs pour la protéine S 100 et pour CD68, négatifs pour le CD1a, il n'y a pas de granules de Birbek.

Une atteinte hypophysaire est possible et se manifeste soit par un déficit hypophysaire, soit par des atteintes pseudo-tumorales dont seul l'examen anatomo-pathologique permet de diagnostiquer la nature (43, 44). Le diabète insipide est exceptionnel (44).

Des atteintes thyroïdiennes au cours de la maladie de Rosai Dorfman ont été décrites (45) et peuvent revêtir un aspect pseudo-néoplasique (46).

Un cas de lésion testiculaire pseudo-tumorale a été rapporté (47).

### *Xanthoma disseminatum*

Il s'agit d'une histiocytose rare atteignant surtout l'homme jeune non dyslipidémique, se manifestant par des xanthomes à type d'une éruption papuleuse disséminée associée à une atteinte oro-pharyngée. Une cinquantaine de cas a été rapportée dans la littérature (48, 49). La présence d'un diabète insipide est retrouvée dans 40 % des patients (48). Le diabète insipide peut précéder les lésions cutanées. Dans certaines observations, le diabète insipide est transitoire, dans d'autres cas, la corticothérapie en bolus s'est avérée efficace (48). L'IRM hypothalamo-hypophysaire pratiquée dans un cas était normale (48). La biopsie des lésions cutanées permet le diagnostic : les histiocytes ont un aspect xanthomateux mais n'expriment pas la protéine S100 et ne contiennent pas de granules de Birbek.

### **Histiocytoses infectieuses**

#### *Maladie de Whipple*

La maladie de Whipple est une maladie rare (environ 1 pour 1 million d'habitants) qui affecte de préférence les hommes. Secondaire à une affection chronique à *Tropheryma Whipplei*, elle est très polymorphe, et se manifeste par une altération de l'état général avec perte de poids, une diarrhée, des arthralgies (50). Une atteinte du système nerveux central est observée dans 10 à 40 % des cas, parfois isolée, et premier symptôme de la maladie. Le diagnostic est fait grâce à la biopsie de l'intestin grêle mettant en évidence des histiocytes avec présence de *Tropheryma Whipplei* à granulations PAS+. Cette recherche est négative dans 10 à 15 % des cas et nécessite l'étude du liquide céphalo-rachidien. Le traitement repose sur le sulfamide co-trimazole en cas d'atteinte neurologique, sur la doxycycline avec hydroxychloroquine dans les autres cas (50).

Les manifestations endocriniennes sont rares, des cas de syndrome inapproprié d'ADH ont été décrits (51). Une observation d'insuffisance anté-hypophysaire associée à des crises comitiales a été rapportée (52). Dans ce cas, une lésion hypothalamique de 1 cm était visible. L'analyse du liquide céphalo-rachidien en PCR était positive pour *Tropheryma Whipplei*. Enfin il a été publié un cas d'insuffisance ovarienne périphérique au cours d'une maladie de Whipple (53).

#### *Malakoplakie*

Maladie rare dont la fréquence est probablement sous-estimée. Il s'agit d'une pseudo tumeur histiocytaire associée à des pullulations microbiennes à bacilles Gram négatif entraînant une altération de la fonction macrophagocytaire. Elle peut affecter tous les organes mais surtout les voies urinaires. Elle prédomine dans la 5<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> décennie et touche plutôt les femmes (sex-ratio F/H : 4/1). Il s'agit d'une inflammation chronique granulomateuse souvent d'allure pseudo-tumorale, de diagnostic anatomo-pathologique. Elle est caractérisée par un granulome spécifique constitué de cellules de Von Hanseman, possédant des critères de phagocytes mononucléés (cellules à cytoplasme éosinophile, à noyau unique sans atypie avec volumineux nucléole). Ces cellules contiennent des phagolysosomes avec des débris de bactéries Gram négatif dégradées. La présence de corps de Michaelis-Gutman permet le diagnostic, l'analyse immunohistochimique retrouve une forte positivité des macrophages pour le CD68.

Des localisations atypiques pseudo-tumorales ont été décrites au niveau de la thyroïde (54) et des surrénales (55).



## HYPOPHYSITE GRANULOMATEUSE SECONDAIRE

Cette lésion hypophysaire a été décrite après traitement pour une hépatite C (56). Chez une patiente traitée par interféron  $\alpha 2b$  et ribavirine, une insuffisance corticotrope fait découvrir une hypertrophie hypophysaire diffuse. Celle-ci a été initialement améliorée par la corticothérapie à fortes doses. Cependant l'évolution tumorale a nécessité une exérèse chirurgicale. L'histologie était en faveur d'une hypophysite chronique granulomateuse non caséuse. Le bilan étiologique extensif a retrouvé une simple élévation de l'enzyme de conversion. Après fortes doses de corticothérapie, il existe une amélioration du syndrome tumoral hypophysaire tandis que persiste l'insuffisance anté-hypophysaire.

L'hypophysite doit être évoquée chez les patients recevant de l'interféron et de la ribavirine, ayant des symptômes de dysfonction hypophysaire (56).

## PYODERMA GANGRENOSUM

Dermatose neutrophilique d'étiologie inconnue, le *Pyoderma Gangrenosum* est souvent associé à des maladies intestinales inflammatoires, des hémopathies, des pathologies cancéreuses ou des maladies auto-immunes. Cette dermatose est remarquable par la présence des anticorps anticytoplastes des polynucléaires (ANCA). Elle est caractérisée par des lésions progressives pustulo-papuleuses évoluant vers un stade ulcéro-nécrotique.

Un granulome non spécifique intra- et suprasellaire a été diagnostiqué chez une femme porteuse d'un *Pyoderma Gangrenosum* associé à un hypopituitarisme. Cette pathologie a été résolutive sous corticothérapie à forte dose (57).

Quelques observations de *Pyoderma Gangrenosum* associées à une maladie de Basedow sont connues, ceci même avant tout traitement par anti-thyroïdien de synthèse (58). Par ailleurs, le propylthiouracile peut induire des ANCA et, dans de rares cas, être à l'origine d'un *Pyoderma Gangrenosum* (59).

## SYNDROME POEMS

Le syndrome **POEMS** associe une polyneuropathie sensitivo-motrice constante (**P**), une organomégalie (**O**), une endocrinopathie (**E**) et des manifestations cutanées (**S**) secondaires à une dysglobulinémie monoclonale (**M**) (IgG, IgA, ou chaînes légères Lambda) (60). La physiopathologie reste mal connue mais implique peut être les cytokines, et en particulier une augmentation du **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)** (61, 62).

Les endocrinopathies font partie intégrante de ce syndrome dont en particulier l'hypogonadisme associé ou non à une gynécomastie, une hyperprolactinémie modérée, une hypothyroïdie primitive, une insuffisance surrénalienne primitive et un diabète (63). Dans la série de la Mayo Clinic de 170 syndromes POEMS, 118 patients avaient une endocrinopathie, 54 % ont des déficits multiples (61). Sur le plan cutané il a été décrit une mélanodermie diffuse (peut être liée à l'augmentation de l'ACTH) et une hypertrichose sans rapport avec une hyperandrogénie (61). L'hyperestrogénie souvent constatée est liée à une conversion excessive des androgènes et elle peut contribuer en partie à l'hyperprolactinémie : celle-ci peut aussi être secondaire à une hypertension intracrânienne mais semble sans relation avec l'hypothyroïdie.

Les causes de ces endocrinopathies sont inconnues cependant la présence des chaînes légères Lambda suggère un rôle pathogénique, bien qu'il n'ait pas été mis en évidence d'anticorps anti-hormones ou anti-récepteurs ni anomalie des glandes endocrines à l'au-

topsie. Le rôle de la balance entre l'élévation des cytokines inflammatoires (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ ) et la baisse des cytokines anti-inflammatoires (TGF $\beta$ ) pourrait être invoqué comme phénomène responsable. L'évolution des manifestations endocriniennes avec le traitement spécifique du POEMS est mal connue (61).

#### FIBROSE SYSTÉMIQUE IDIOPATHIQUE

Affection rare, elle est caractérisée par un processus fibro-inflammatoire de physiopathologie inconnue. Les localisations sont essentiellement rétro-péritonéales, mésentériques, médiastinales, cervico-faciales (pseudo-tumeur de l'orbite) (64).

La fibrose systémique idiopathique peut être associée à une thyroïdite auto-immune Hashimoto (64, 65), maladie de Basedow (64, 66), thyroïdite de Riedel. Dans un cas de thyroïdite de Riedel avec goitre extensif et fibrose rétropéritonéale, l'évolution est favorable sous corticothérapie (67).

#### MALADIES DE SURCHARGE : L'AMYLOSE

Les amyloses généralisées sont un groupe hétérogène caractérisé par l'accumulation multiviscérale de dépôts extra-cellulaires de protéines fibrillaires. Les localisations endocriniennes sont fréquentes, souvent asymptomatiques.

L'atteinte thyroïdienne histologique est présente dans 50 à 90 % des séries autopsiques (68). Un goitre est présent dans près de 80 % des cas sur la cinquantaine d'observations rapportées (69), le plus souvent il est euthyroïdien (69), mais une hypothyroïdie est possible (68, 69, 70). Le goitre peut parfois être compressif (71, 72). Des cas de thyroïdite subaiguë avec hyperthyroïdie transitoire ont aussi été rapportés (68). La cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine permet le diagnostic d'amylose thyroïdienne dans 92 % des cas (69). Ainsi la fonction thyroïdienne mérite d'être évaluée chez les patients atteints d'amylose (70).

L'atteinte surrénalienne dans les séries autopsiques est présente dans 50 à 100 % des cas (73). L'insuffisance surrénalienne patente est rare (73, 74) mais peut être masquée par l'insuffisance rénale chronique (73). Cependant, l'exploration hormonale systématique permet d'isoler une insuffisance sécrétoire dans environ 20 % des cas (75, 76). La tomодensitométrie montre des glandes surrénales souvent hypertrophiques (75), parfois calcifiées (74, 77). Exceptionnellement, on trouvera des calcifications diffuses au niveau hépatique, ovarien et rénal (74).

Au cours d'une amylose, un hypopituitarisme est retrouvé dans 10 % des cas explorés (76).

Plusieurs auteurs ont relaté une atteinte testiculaire au cours de l'amylose avec un tableau pseudo-tumoral souvent associé à un hypogonadisme périphérique (78, 79). Dans une série de 10 patients atteints d'une amylose héréditaire et de stérilité, l'azospermie était constante, et 90 % des patients avaient une hypertrophie testiculaire. Tous les patients avaient des gonadotrophines élevées, 50 % avaient une hypotestostéronémie (80). Dans de rares cas, la localisation testiculaire peut être la première manifestation de l'amylose (80).

Enfin, dans une observation de fièvre familiale méditerranéenne, principale cause d'amylose secondaire, des phénomènes d'hypoglycémie récidivants révèlent une atteinte polyglandulaire avec amylose surrénalienne, thyroïdienne, parathyroïdienne (81).

## VASCULARITES

### MALADIE DE WEGENER

La maladie de Wegener, vascularite granulomateuse nécrosante des vaisseaux de petit calibre, se caractérise dans sa forme complète par une atteinte rhinosinusienne, des manifestations pulmonaires et une atteinte rénale. Des manifestations neurologiques centrales de vascularite peuvent être présentes dans environ 10 % des cas (82, 83). La présence des anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires (ANCA) de type cytoplasmique diffus est pathognomonique de l'affection.

Une trentaine d'observations ont rapporté une localisation granulomateuse hypophysaire (83, 84, 85). Celle-ci est rarement isolée (86). L'insuffisance anté-hypophysaire peut être globale ou dissociée (83, 84, 87). Une hyperprolactinémie peut être présente ainsi qu'une atteinte chiasmatique (83, 84). Le diabète insipide central est inaugural dans près de la moitié des atteintes hypophysaires (84, 85). Il est exceptionnellement le premier signe de la maladie de Wegener (86, 87, 88). Une rémission possible du diabète insipide sous corticothérapie et cyclophosphamide a été décrite (89). Isobe a rapporté un cas de syndrome inapproprié d'ADH avec lésions nodulaires multiples au cours d'une granulomatose de Wegener, régressif après traitement spécifique (90).

L'imagerie hypothalamo-hypophysaire dans la maladie de Wegener montre soit un épaississement infundibulopituitaire, soit une augmentation de la taille de l'hypophyse avec parfois un aspect pseudo-tumoral, voire un aspect de masse abcédée (28, 85). La disparition de l'hyper-signal spontané de la post-hypophyse est aussi signalée (28). Les mécanismes incriminés dans la survenue de l'atteinte hypophysaire sont l'extension des lésions nasosinusiennes, une vascularite du système nerveux central, un granulome nécrotique (28, 85).

Les localisations thyroïdiennes de la maladie de Wegener sont exceptionnelles : dans les rares cas décrits, il existe un tableau clinique évoquant une thyroïdite subaiguë parfois associée à une hyperthyroïdie, des nodules thyroïdiens, et un syndrome inflammatoire (91, 92).

Enfin, d'exceptionnels cas d'orchépididymites ont été rapportés (93).

### AUTRES VASCULARITES

De très rares cas de diabète insipide central associé ou non à une insuffisance anté-hypophysaire ont été décrits au cours de la périartérite noueuse (94), la maladie de Churg et Strauss (95), la maladie de Behcet (96), le syndrome de Cogan (97), la maladie de Horton (98) et la maladie de Takayasu (99).

### LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est caractérisé par des thromboses artérielles et veineuses récidivantes, des avortements répétés et la présence d'un anticoagulant type lupique ou d'un anticorps anticardioline.

Dans la méta-analyse d'Uthman (100), la manifestation endocrine la plus fréquente au cours du SAPL est l'insuffisance surrénalienne mais elle reste assez exceptionnelle car rencontrée dans moins de 1% des cas (101).

La physiopathologie des lésions surrénaliennes correspond à une thrombose veineuse de la surrénale avec hémorragie ou infarctus hémorragique, parfois aggravée par un traitement anticoagulant (102). Dans 75 % des cas, les anomalies sont bilatérales.

Quatre-vingt six cas d'insuffisance surrénalienne ont été colligés par Espinoza (103) : dans 36 % des cas, l'insuffisance surrénale est la manifestation inaugurale du SAPL ; 71 % des patients ont un syndrome primaire des antiphospholipides, et dans 16 % des cas il s'agit d'un lupus. Les manifestations cliniques sont, soit une insuffisance surrénalienne aiguë, soit une insuffisance surrénale chronique. Dans les 20 cas d'insuffisance surrénale aiguë rapportés par Presotto (101), il existe une nette prédominance masculine : 15 hommes pour une femme, âgés en moyenne de 40 ans. Le tableau d'insuffisance surrénale aiguë est typique, avec en particulier douleurs abdominales, fièvre, hypotension.

L'imagerie des surrénales (tomodensitométrie, imagerie par résonance nucléaire), parfois normale au début (101, 104), montre un aspect hémorragique dans 60% des cas avec hypertrophie et hyperdensité des glandes. Sur les 20 patients en insuffisance surrénale aiguë colligés par Presotto, 11 avaient un aspect d'hémorragie bilatérale à l'IRM. L'évolution radiologique a pu être précisée dans quelques observations : il se produit une diminution de la taille et diminution de la densité des surrénales (102).

L'insuffisance surrénalienne, est définitive sauf cas exceptionnel (105). L'anticoagulant de type lupique est détecté dans 97 % des observations et l'anticorps anticardiolipine dans 93% des cas.

Sur le plan thérapeutique, on recommande bien sûr la substitution en gluco- et minéralo-corticoïdes, mais aussi l'anti-coagulation, soit par anti-vitamine K ou anti-agrégant plaquettaire, soit par héparine en fonction des autres manifestations du SAPL (103). Ce traitement anti-coagulant aurait un effet préventif de nouvelle thrombose (103), mais ceci est controversé (102).

Au cours du SAPL, quelques observations d'hypopituitarisme ont été rapportées à type de nécrose aiguë de l'hypophyse ressemblant à un syndrome de Sheehan (100, 106) ou d'atteinte ischémique de l'hypothalamus. L'imagerie peut révéler un aspect de selle turcque vide ou des petites lésions hypothalamiques en hypersignal T2, le mécanisme retenu étant une thrombose vasculaire entraînant une nécrose aiguë de la glande pituitaire. Ceci n'est pas spécifique du SAPL et peut compliquer plusieurs maladies telles que la drépanocytose, l'artérite temporale, l'anévrisme de la carotide interne, et le syndrome de Sheehan (106).

Ainsi, dans le bilan étiologique des hypopituitarismes inexpliqués, la recherche des anticorps anti-phospholipides paraît pertinente, surtout s'il existe des antécédents de thrombose.

## CONCLUSION

Les principales manifestations endocriniennes des maladies inflammatoires et granulomateuses siègent au niveau hypothalamohypophysaire avec en particulier un diabète insipide associé ou non à une insuffisance anté-hypophysaire (107) (tableau 2). L'histiocytose en est la première étiologie suivie par la sarcoïdose. L'aspect radiologique n'est pas pathognomonique avec souvent un épaississement de la tige pituitaire et perte de la brillance spontanée de la post-hypophyse, une masse sellaire ou suprasellaire. En cas

Tableau 2. – Principales manifestations endocriniennes des maladies systémiques.

		Localisations hypothalamo-hypophysaires		Localisations thyroïdiennes		Localisations surrénaliennes	Autres
		DI	IAH	Goitre-nodule	Hypo / Hyper		
<b>Maladies non inflammatoires et granulomateuses</b>							
Sarcoidose		DI ++	C, FSH/LH, GH, PRL++	Rares G      N		Très rares	Hypercalcémie ++, SIADH, polydipsie I, testicule, pancréas
Histiocytose langerhansienne	Enfants	DI ++	GH, C+/-	Rares G      N      hypo hyper			
	Adultes	DI +++	FSH/LH, GH, TSH, PRL+				
Maladie d'Erdheim Chester		DI++	IAH	Rares		++ Uni ou bilatérale	Testicule
Maladie Rosai Dorfman		Rare DI	Rare IAH	Rares			Rares Testicule
Xanthoma disseminatum		DI++					
Maladie de Whipple			Rare IAH				SIADH IOP
Malacoplakie				Rares		Rares	
Pyoderma gangrenosum			IAH				
POEMS		Fréquentes : hypogonadisme, hyperprolactinémie, hypothyroïdie, gynécomastie, insuffisance surrénalienne, diabète					
Fibrose systémique idiopathique				Riedel Hashimoto Basedow			
<b>Maladies de surcharge</b>							
Amylose			IAH	Fréquent G++      Eu+ hypo		Fréquent Insuffisance surrénalienne rare	Testicule
<b>Vascularites</b>							
Maladie de Wegener		DI++	IAH PRL	Rares N      hyper			SIADH Testicule
Vascularites		DI	± IAH				
PAN		DI	± IAH				
Maladie de Churg Strauss		DI	± IAH				
Maladie de Behcet		DI	± IAH				
Syndrome de Cogan		DI	± IAH				
Maladie de Horton		DI	± IAH				
Maladie de Takayashu		DI	± IAH				
Syndrome des antiphospholipides			IAH rare			++ Hémorragie surrénalienne uni ou bilatérale	

DI : diabète insipide ; IAH : insuffisance antéhypophysaire ; FSH/LH : insuffisance gonadotrope ; GH : insuffisance gonadotrope ; C : insuffisance corticotrope ; TSH : insuffisance thyroïdienne ; PRL : hyperprolactinémie ; Eu : Euthyroïdie ; hypo : hypothyroïdie ; hyper : hyperthyroïdie ; G : goitre ; N : nodule ; SIADH : syndrome inapproprié d'ADH ; IOP : insuffisance ovarienne précoce.

de lésion unique, une biopsie hypophysaire doit se discuter afin d'établir un diagnostic qui permet d'éliminer les autres pathologies hypophysaires primitives (tableau 3). Concernant les vascularites, maladie de Wegener en particulier, l'expression endocrinienne est aussi essentiellement hypophysaire.

Tableau 3. – **Hypophysites et pseudo-tumeurs inflammatoires de l'hypophyse. Étiologies les plus fréquentes** (37, 108, 109, 110)

	PRINCIPAUX ORGANES ATTEINTS	HISTOPATHOLOGIE
<b>MALADIES SYSTÉMIQUES</b>		
Sarcoïdose	Adénopathies hilaires, poumon, peau, foie, système nerveux central	Granulome épithéloïde
Histiocytose langerhansienne	Peau, os, adénopathie, poumon, foie, système nerveux central	Prolifération de cellules langerhans CD1a + ; S100 + ; granules Birbek
Maladie de Erdheim Chester	Os des membres inférieurs, orbite, peau, poumon, rétropéritoine, signes généraux	Prolifération cellulaire mononuclée CD1a – ; S100 – ; CD 68 +
Maladie de Rosai Dorfman	Adénopathies, nasopharynx, peau, signes généraux	Histiocytes CD1a – ; S100 + ; CD 68 +
Maladie de Wegener	Rhinosinus, poumon, rein	Vascularite granulomateuse nécrosante
<b>HYPOPHYSITES PRIMITIVES</b>		
Hypophysite lymphocytaire	Anté- et post-hypophyse + maladies auto-immunes	Infiltration lymphoplasmocytaire plus ou moins nécrosée
Hypophysite granulomateuse	Anté- et post-hypophyse	Granulome inflammatoire
Hypophysite xanthomateuse	Anté-hypophyse	Histiocytes spumeux

Les localisations thyroïdiennes se rencontrent surtout au cours de l'amylose et de la sarcoïdose.

Les atteintes surrenaliennes sont essentiellement rencontrées dans la maladie d'Erdheim Chester, l'amylose et le syndrome des antiphospholipides.

Le POEMS représente un groupe à part où les diverses endocrinopathies exprimées sans lésions anatomiques restent d'étiopathogénie mystérieuse.

Plus rarement le syndrome inapproprié d'ADH peut se rencontrer dans la sarcoïdose, le *xanthoma disseminatum* et la maladie de Wegener.

Quant aux atteintes testiculaires, l'amylose en est la principale cause, mais sarcoïdose, périartrite noueuse, maladie de Erdheim Chester, maladie de Rosai Dorfman et maladie de Wegener peuvent aussi en être responsables.

Enfin, de façon exceptionnelle, il est à signaler une atteinte pancréatique asymptomatique au cours de la sarcoïdose.

**Service de Médecine Interne B Endocrinologie  
Hôpital du Cluzeau  
22 avenue D. Larrey - 87042 Limoges**

**Adresse pour la correspondance :** Professeur Françoise Archambeaud, adresse ci-dessus.  
**E-mail :** francoise.archambeaud@chu-limoges.fr

## ENDOCRINE MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC DISEASES

by **Françoise ARCHAMBEAUD** (Limoges, France)Service de Médecine Interne B Endocrinologie - Hôpital du Cluzeau  
22 avenue D. Larrey - 87042 Limoges

## ABSTRACT

*Endocrine manifestations may be present in some systemic diseases. The endocrine clinical expression, rarely revealing the primary disease, consists usually in endocrine dysfunction(s) associated or not with histopathologic lesions. The inflammatory granulomatoses involve mainly the pituitary or the hypothalamic region leading to diabetes insipidus associated or not with anterior pituitary deficiency. Histiocytosis is the first etiology followed by sarcoidosis. The radiological features are not specific, showing a thickening of the pituitary stalk, a loss of spontaneous brilliance of the posterior pituitary, sometimes a sellar or parasellar mass. In vasculitis, especially Wegener's disease, the endocrine expression is located on pituitary. The thyroid abnormalities are mostly seen in amyloidosis and sarcoidosis. Adrenal disorders are mainly encountered in the Erdheim Chester's disease, the amyloidosis and the Anti-phospholipid Syndrome. The POEMS represents a group in which the different endocrinopathies remain unexplained. More rarely a syndrome of inappropriate ADH may be present in sarcoidosis, xanthoma disseminatum and Wegener's disease. The testicular tissue may be concerned mainly in amyloidosis and eventually in sarcoidosis, polyarteritis nodosa, Erdheim-Chester, Rosai-Dorfman or Wegener's diseases.*

**Key words :** endocrine system diseases, immune system diseases, hematological and lymphocytic diseases.

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Bell N.H.** : Endocrine complications of sarcoidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991, **20** : 645-654. – 2. **Muriardo G., G. Tamagno** : Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest* 2002, **25** : 650-662. – 3. **Freda P.U., S.L. Wardlaw, K.D. Post** : Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 3455-3459. – 4. **Bihan H., V. Christozova, J.L. Dumas et al** : Sarcoidosis : clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine* 2007, **86** : 259-268. – 5. **Guoth M.S., J. Kim, A.C. de Lotbiniere et al** : Neurosarcoidosis presenting as hypopituitarism and a cystic pituitary mass. *Am J Med Sci* 1998, **315** : 220-224. – 6. **Miyoshi T., F. Otsuka, M. Takeda et al** : An elderly patient with sarcoidosis manifesting panhypopituitarism with central diabetes insipidus. *Endocr J* 2007, **54** : 425-430. – 7. **Molina A., J. Mañá, C. Villabona et al** : Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with hypopituitarism. Long-term remission with methylprednisolone pulse therapy. *Pituitary* 2002, **5** : 33-36. – 8. **Sharma O.P., V. Vuciniç** : Sarcoidosis of the thyroid and kidneys and calcium metabolism. *Semin Respir Crit Care Med* 2002, **23** : 579-588. – 9. **Ozkan Z., M. Oncel, N. Kurt et al** : Sarcoidosis presenting as cold thyroid nodules : report of two cases. *Surg Today* 2005, **35** : 770-773. – 10. **Johnson L.W., J.K. Sehon, J.C. McDonald** : Diagnosis and management of a painful thyroid nodule in a patient with systemic sarcoidosis. *J La State Med Soc* 2000, **152** : 125-127. – 11. **Cabibi D., G. Di Vita, E. La Spada et al** : Thyroid sarcoidosis as a unique localization. *Thyroid* 2006, **16** : 1175-1177. – 12. **Yarman S., H. Kahraman, R. Tanakol et al** : Concomitant association of thyroid sarcoidosis and Graves' disease. *Horm Res* 2003, **59** : 43-46. – 13. **Shukla M., M.F. Hassan, V. Toor et al** : Symptomatic pancreatic sarcoidosis. Case report and review of literature. *JOP* 2007, **8** : 770-774. – 14. **Papadopoulos K.I., Y. Hörnblad, H. Liljebladh et al** : High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 1996, **134** : 331-336. – 15. **Antonelli A., P. Fazzi, P. Fallahi et al** : Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis. *Chest* 2006, **130** : 526-532. – 16. **Makras P., K.I. Alexandraki, G.P. Chrousos et al** : Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007, **18** : 252-257. – 17. **Mathis S., P. Levillain, P. Vandermarcq et al** : Histiocytose langerhansienne encéphalique isolée à forme pseudotumorale : une observation et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007, **28** : 645-650. – 18. **Kaltsas G.A., T.B. Powles, J. Evanson et al** : Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis : clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 1370-1376. – 19. **Essais O., R. Jomaa, R. Bougera et al** : Atteinte hypothalamo-hypophysaire dans l'histiocytose de l'adulte. *Presse Med* 2006, **35** : 1263-1266. – 20. **Nanduri V.R., P. Bareille, J. Pritchard** : Growth and endocrine disorders in

multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **53** : 509-515. – **21. Donadieu J., M.A. Rolon, C. Thomas et al** : Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis : a population-based study. *J Pediatr* 2004, **144** : 344-350. – **22. Grois N., U. Pötschger, H. Prosch et al** : Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006, **46** : 228-233. – **23. Hiéronimus S., Y. Hadjali, A. Fredenrich et al** : Hypothalamic-pituitary Langerhans cell histiocytosis : a diagnostic challenge. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000, **61** : 512-516. – **24. Catalina P.F., M. Rodriguez Garcia, C. de la Torre et al** : Diabetes insipidus for five years preceding the diagnosis of hypothalamic Langerhans cell histiocytosis. *J Endocrinol Invest* 1995, **18** : 663-666. – **25. Aricò M., M. Girschikofsky, T. Génereau et al** : Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003, **39** : 2341-2348. – **26. Tabarin A., J.B. Corcuff, M. Dautheribes et al** : Histiocytosis X of the hypothalamus. *J Endocrinol Invest* 1991, **14** : 139-145. – **27. Maghnie M., E. Genovese, M. Aricò et al** : Evolving pituitary hormone deficiency is associated with pituitary vasculopathy : dynamic MR study in children with hypopituitarism, diabetes insipidus, and Langerhans cell histiocytosis. *Radiology* 1994, **193** : 493-499. – **28. Schlienger J.L., B. Delemer, S. Vinzio** : Répercussions hypophysaires des maladies systémiques. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006, **67** : 316-324. – **29. Calming U., C. Bemstrand, M. Mosskin et al** : Brain 18-FDG PET scan in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2002, **141** : 435-40. – **30. Oudidi A., H. Hachimi, M.N. El Alami** : Histiocytose langerhansienne de la thyroïde. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006, **67** : 620-623. – **31. Behrens R.J., A.W. Levi, W.H. Westra et al** : Langerhans cell histiocytosis of the thyroid : a report of two cases and review of the literature. *Thyroid* 2001, **11** : 697-705. – **32. Elliott D.D., R. Sellin, J.F. Egger et al** : Langerhans cell histiocytosis presenting as a thyroid gland mass. *Ann Diagn Pathol* 2005, **9** : 267-274. – **33. Khiari K., N. Ben Abdallah, L. Cherif et al** : Histiocytose langerhansienne infiltrant la thyroïde : à propos d'une observation. *Rev Med Interne* 2003, **24** : 838-839. – **34. Deepak D.S., B.E. Woodcock, I.A. Macfarlane** : A thyroid mass composed of Langerhans' cell histiocytosis and auto-immune thyroiditis associated with progressive hypothalamic-pituitary failure. *Int J Clin Pract* 2007, **61** : 2130-2131. – **35. Foulet-Rogé A., N. Josselin, S. Guyetant et al** : Incidental Langerhans cell histiocytosis of thyroid : case report and review of the literature. *Endocr Pathol* 2002, **13** : 227-233. – **36. Thompson L.D., B.M. Wenig, C.F. Adair et al** : Langerhans cell histiocytosis of the thyroid : a series of seven cases and a review of the literature. *Mod Pathol* 1996, **9** : 145-149. – **37. Mahnel R., K.H. Tan, R. Fahlbusch et al** : Problems in differential diagnosis of non Langerhans cell histiocytosis with pituitary involvement : case report and review of literature. *Endocr Pathol* 2002, **13** : 361-368. – **38. Sheu S.Y., R.R. Wenzel, C. Kersting et al** : Erdheim-Chester disease : case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004, **57** : 1225-1228. – **39. Tritos N.A., S. Weinrib, T.B. Kaye** : Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med* 1998, **244** : 529-535. – **40. Khamseh M.E., S. Mollanai, F. Hashemi et al** : Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002, **25** : 727-729. – **41. Kovacs K., J.M. Bilbao, V.L. Fornasier et al** : Pituitary pathology in Erdheim-Chester disease. *Endocr Pathol* 2004, **15** : 159-166. – **42. Haroche J., Z. Amoura, P. Touraine et al** : Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 2007-2012. – **43. Kelly W.F., N. Bradey, D. Scoones** : Rosai-Dorfman disease presenting as a pituitary tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, **50** : 133-137. – **44. Woodcock R.J. Jr, J.W. Mandell, M.H. Lipper** : Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) of the suprasellar region : MR imaging findings—a case report. *Radiology* 1999, **213** : 808-810. – **45. Deshmukh R.R., V. Kumar, D. Kumbhani** : Sinus histiocytosis of the thyroid with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *J Indian Med Assoc* 2003, **101** : 597-598. – **46. Powell J.G., J.R. Goellner, L.E. Nowak et al** : Rosai-Dorfman disease of the thyroid masquerading as anaplastic carcinoma. *Thyroid* 2003, **13** : 217-221. – **47. Fernandopulle S.M., J.S. Hwang, C.H. Quick et al** : Rosai-Dorfman disease of the testis : an unusual entity that mimics testicular malignancy. *J Clin Pathol* 2006, **59** : 325-327. – **48. Odell W.D., R.S. Doggett** : Xanthoma disseminatum, a rare cause of diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **76** : 777-780. – **49. Miranda P.A., S.M. Miranda, F.V. Bittencourt et al** : Cutaneous non-Langerhans cells histiocytosis as cause of central diabetes insipidus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007, **51** : 1018-1022. – **50. Schneider T., V. Moos, C. Lodenkemper et al** : Whipple's disease : new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008, **8** : 179-190. – **51. Marinella M.A., W. Chey** : The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a patient with Whipple's disease. *Am J Med Sci* 1997, **313** : 247-248. – **52. Brändle M., P. Ammann, G.A. Spinaz et al** : Relapsing Whipple's disease presenting with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, **50** : 399-403. – **53. Ferrari S., F. Di Puppo, P. Persico et al** : Premature ovarian failure in suspected Whipple's disease. *Fertil Steril* 2007, **88** : 1676.e13-14. – **54. Katoh R., T. Ishizaki, N. Tomichi et al** : Malacoplakia of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 1989, **92** : 813-820. – **55. Benjamin E., H. Fox** : Malacoplakia of the adrenal gland. *J Clin Pathol* 1981, **34** : 606-611. – **56. Tebben P.J., J.L. Atkinson, B.W. Scheithauer et al** : Granulomatous adenohypophysitis after interferon and ribavirin therapy. *Endocr Pract* 2007, **13** : 169-175. – **57. Chanson P., J. Timsit, M. Kujas et al** : Pituitary granuloma and pyoderma gangrenosum. *J Endocrinol Invest* 1990, **13** : 677-681. – **58. Livideanu C., D. Lipsker, C. Paul et al** : Pyoderma gangrenosum as initial manifestation of Graves' disease. *Clin Exp Dermatol* 2006, **31** : 659-661. – **59. Boulenger-Vazel A., I. Kupfer-Bessagnet, C. Gouedard et al** : Dermatose neutrophilique associée à des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA) induits par le propylthiouracile. *Ann Dermatol Venerol* 2005, **132** : 27-31. – **60. Rose C., M. Mahieu, E. Hachulla et al** : POEMS syndrome. *Rev Med Interne* 1997, **18** : 553-562. – **61. Gandhi G.Y., R. Basu, A. Dispenzieri et al** : Endocrinopathy in POEMS syndrome : the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007, **82** : 836-42. – **62. Soubrier M.J., J.J. Dubost, B.J. Sauvezie** : POEMS syndrome : a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994, **97** : 543-553. – **63. Gimenez-Roqueplo A.P., S. Casanova, E. Bruckert et al** : Atteintes endocriniennes dans le syndrome POEMS. A propos de 4 cas. *Presse Méd* 1994, **23** : 1243-1246. – **64. Vaglio A., C. Salvarani, C. Buzio** : Retrope-



ritoneal fibrosis. *Lancet* 2006, **367** : 241-251. – **65. Pizzini A.M., S. Corrado, E. Radighieri et al** : Hashimoto's thyroiditis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis : case report and review of the literature. *Int J Clin Pract* 2007, **61** : 162-164. – **66. Armigliato M., R. Paolini, E. Bianchini et al** : Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease associated with retroperitoneal fibrosis. *Thyroid* 2002, **12** : 829-831. – **67. Moulik P.K., M.S. Al-Jafari, A.A. Khaleeli** : Steroid responsiveness in a case of Riedel's thyroiditis and retroperitoneal fibrosis. *Int J Clin Pract* 2004, **58** : 312-315. – **68. Kimura H., S. Yamashita, K. Ashizawa et al** : Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1997, **46** : 769-774. – **69. Ozdemir B.H., P. Uyar, F.N. Ozdemir** : Diagnosing amyloid goitre with thyroid aspiration biopsy. *Cytopathology* 2006, **17** : 262-266. – **70. Rich M.W.** : Hypothyroidism in association with systemic amyloidosis. *Head Neck* 1995, **17** : 343-345. – **71. Villamil C.F., G. Massimi, J. D'Avella et al** : Amyloid goiter with parathyroid involvement : a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2000, **124** : 281-283. – **72. Samuels M.H., N. Thompson, D. Leichty et al** : Amyloid goiter in cystic fibrosis. *Thyroid* 1995, **5** : 213-215. – **73. Gmar-Bouroufi S., A. Achour, M. Abbes et al** : L'insuffisance surrénale au cours de l'amylose rénale. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001, **62** : 4-6. – **74. Korkmaz C., M. Kebapçi** : Addison's disease associated with widespread abdomino-pelvic visceral calcification due to secondary amyloidosis : a case report. *Acta Radiol* 2004, **45** : 800-802. – **75. Gündüz Z., F. Keleftimur, A.C. Durak et al** : The hormonal and radiological evaluation of adrenal glands, and the determination of the usefulness of low dose ACTH test in patients with renal amyloidosis. *Ren Fail* 2001, **23** : 239-249. – **76. el-Reshaid K.A., A.A. Hakim, H.A. Hourani et al** : Endocrine abnormalities in patients with amyloidosis. *Ren Fail* 1994, **16** : 725-730. – **77. Delanaye P., J.M. Krzesinski** : Massive renal and adrenal calcifications in a young dialysis patient with familial Mediterranean fever. *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20** : 238. – **78. Casella R., D. Nudell, D. Cozzolino et al** : Primary testicular amyloidosis mimicking tumor in a cryptorchid testis. *Urology* 2002, **59** : 445. – **79. Corvino C., F. Balloni, E. Meliani et al** : Testicular amyloidosis. *Urol Int* 2002, **69** : 162-163. – **80. Scalvini T., P.R. Martini, L. Obici et al** : Infertility and hypergonadotropic hypogonadism as first evidence of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis. *J Urol* 2007, **178** : 344-348. – **81. Keven K., E. Oztas, H. Aksoy et al** : Polyglandular endocrine failure in a patient with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Am J Kidney Dis* 2001, **38** : E39. – **82. Spisek R., E. Kolouchová, J. Jensovsk et al** : Combined CNS and pituitary involvement as a primary manifestation of Wegener granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2006, **25** : 739-742. – **83. Seror R., A. Mahr, J. Ramanoelina et al** : Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006, **85** : 54-65. – **84. Vittaz L., J. Ramanoelina, A. Mahr et al** : Atteintes hypophysaires de la granulomatose de Wegener. *Presse Med* 2004, **33** : 1585-1590. – **85. Thiryayi W., M.H. Donaldson, D. Border et al** : An enhancing pituitary lesion in a young woman : a diagnostic dilemma. *J Clin Neurosci* 2007, **14** : 286-288. – **86. McIntyre E.A., P. Perros** : Fatal inflammatory hypophysitis. *Pituitary* 2007, **10** : 107-111. – **87. Roberts G.A., E. Eren, H. Sinclair et al** : Two cases of Wegener's granulomatosis involving the pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1995, **42** : 323-328. – **88. Garovic V.D., B.L. Clarke, T.S. Chilson et al** : Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 2001, **37** : E5. – **89. Berthier S., H. Gil, J.F. Bonneville et al** : Maladie de Wegener et diabète insipide central. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000, **61** : 531-537. – **90. Isobe Z., T. Suga, S. Hamaguchi et al** : A case of Wegener's granulomatosis associated with the syndrome of inappropriate secretion of ADH. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007, **45** : 679-684. – **91. Ozdogu H., C. Boga, F. Bolat et al** : Wegener's granulomatosis with a possible thyroidal involvement. *J Natl Med Assoc* 2006, **98** : 956-958. – **92. Schuerwegh A.J., J. Verhelst, H. Slabbynck et al** : Wegener's granulomatosis presenting as a thyroid mass. *Clin Rheumatol* 2007, **26** : 454-456. – **93. Lee S.S., S.H. Tang, G.H. Sun et al** : Limited Wegener's granulomatosis of the epididymis and testis. *Asian J Androl* 2006, **8** : 737-739. – **94. Baliszewska B., M. Chmura, D. Wierzicka** : Generalized periarteritis nodosa in an infant affecting the central nervous system. *Pediatr Pol* 1986, **61** : 56-59. – **95. Vomáčka Z., J. Ehrmann, M. Skvarilová et al** : Granulomatous vasculitis of Churg-Strauss type in a patient with diabetes insipidus. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1993, **135** : 17-19. – **96. Khiari K., L. Cherif, I. Hadj Ali et al** : Diabète insipide central en rapport avec une maladie de Behcet. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003, **64** : 426-427. – **97. Kanatani M., R. Nakamura, K. Kurokawa et al** : Hypopituitarism associated with Cogan's syndrome, high-dose glucocorticoid therapy reverses pituitary swelling. *Jpn J Med* 1991, **30** : 164-169. – **98. Everett G.D., J.M. Amatruda, P.D. Woolf** : Hypothalamic-hypopituitarism due to temporal arteritis. *Arch Intern Med* 1979, **139** : 474-475. – **99. Tóth M., P. Szabó, K. Rácz et al** : Granulomatous hypophysitis associated with Takayasu's disease. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1996, **45** : 499-503. – **100. Uthman I., I. Salti, M. Khamashta** : Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006, **15** : 485-489. – **101. Presotto F., F. Fornasini, C. Betterle et al** : Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome : report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2005, **153** : 507-514. – **102. Fujishima N., A. Komatsuda, H. Ohyagi et al** : Adrenal insufficiency complicated with antiphospholipid syndrome (APS). *Intern Med* 2006, **45** : 963-966. – **103. Espinosa G., E. Santos, R. Cervera et al** : Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine* 2003, **82** : 106-118. – **104. Satta M.A., S.M. Corsello, S. Della Casa et al** : Adrenal insufficiency as the first clinical manifestation of the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2000, **52** : 123-126. – **105. Vengrove M.A., A. Amoroso** : Reversible adrenal insufficiency after adrenal hemorrhage. *Ann Intern Med* 1993, **119** : 439. – **106. Essais O., H. Ouertani, C. Bouzid, B. Zidi** : Hypopituitarisme et syndrome des antiphospholipides. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003, **64** : 305-308. – **107. Marechaud R.** : Manifestations endocriniennes des maladies générales. In : Médecine-Sciences Flammarion (Eds). *Traité d'endocrinologie*. Paris 2007, pp. 1077-1089. – **108. Gutenber A., V. Hans, M. Puncher et al** : Primary hypophysitis : clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol* 2006, **155** : 101-107. – **109. Hansen I., P. Petrossians, A. Thiry et al** : Extensive inflammatory pseudotumor of the pituitary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 4603-4610. – **110. Cheung C.C., S. Ezzat, H.S. Smyth et al** : The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 1048-1053.