
EPISTAXIS : MODE DE REVELATION INHABITUEL D'UN PROLACTINOME GEANT : ICONOGRAPHIE ET REVUE DE LA LITERATURE.

N. KALAFATE, K. DAFEUR, M. HADDAD, L. AKKACHE,
S. SALIM KALAFATE¹, F. CHENTLI

*Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Hopital Bab El Oued, Alger, Algérie.
1. Service d'otorhinolaryngologie, EPH Lakhdaria, Bouéra, Algérie.*

RÉSUMÉ: L'épistaxis est un motif de consultation très fréquent en ORL. Le saignement nasal est le plus souvent révélateur d'une pathologie générale ou naso-sinusienne. De façon tout à fait exceptionnelle, l'épistaxis peut être révélatrice d'un adénome hypophysaire ayant détruit le plancher sellaire. Notre but est de rapporter 2 prolactinomes géants révélés par un saignement nasal. Le 1^{er} cas concerne un sujet de 38 ans sans antécédents particuliers présentant des épistaxis unilatérales droites répétées, de petite abondance, ayant nécessité plusieurs consultations en ORL. Mais ce n'est que lorsqu'il s'est plaint de céphalées chroniques qu'une exploration endoscopique complétée par une radiologie cérébrale est réalisée objectivant une macro-lésion hypophysaire dont la biologie était en faveur du prolactinome. La 2^e observation concerne un sujet âgé de 29 ans adressé pour prise en charge d'un énorme processus hypophysaire révélé par des épistaxis, une baisse de l'acuité visuelle et des céphalées évoluant depuis plus de 3 ans. Dans les 2 cas la preuve immuno-histochimique a été obtenue par biopsie nasopharyngée de la tumeur. L'instauration du traitement médical à base de bromocriptine a permis une nette diminution du volume tumoral. Celle-ci a été suivie d'une disparition du saignement nasal. L'épistaxis est rarement un mode de révélation d'une tumeur hypophysaire géante, mais, après avoir éliminé rapidement une cause locale ainsi que les causes générales comme l'HTA et les troubles de la crase sanguine, le diagnostic de tumeur de la base du crâne envahissant la cavité nasale doit être systématiquement évoqué, à fortiori s'il existe des céphalées, des troubles visuels et des anomalies endocriniennes.

Mots clés : *Epistaxis, Adénome hypophysaire, Prolactinome géant*

ABSTRACT: Epistaxis due to pituitary tumours is an exceptional situation. Only few cases have been reported so far. Our aim is to report two men with epistaxis revealing a giant pituitary tumour. The first case was a man, aged 38, suffering from epistaxis for many years, who was found to have a giant prolactinoma (tumour size : 8x8x9mm, PRL = 3737 ng/ml) invading the cavernous sinuses, and the nasal cavity. Nasal biopsy confirmed the pituitary origin with positivity to anti PRL antibodies and a high Ki67 (10%). After treatment with dopamine agonists, PRL decreased dramatically, the tumour size was reduced by 80% and nasal bleeding disappeared. The second case is a 29-year-old man, who was sent for a giant Pituitary tumor which was a somatotrophic adenoma [PRL= 2586 ng/ml (n<15), GH = 13 ng/ml not hampered by glucose loading, tumour size : 13x8x6mm] diagnosed after a long period of epistaxis. Nasal cavity examination showed a tumour whose biopsy argued a pituitary process positive to anti prolactin immuno-staining. Medical treatment with dopamine agonist reduced the tumour and normalized prolactin, then after the epistaxis disappeared. In conclusion, both cases have well proved prolactinomas with epistaxis as the first clinical presentation. So, chronic nasal bleeding should be kept in mind as a possible manifestation of large pituitary tumours and nasal biopsy could help for positive diagnosis. These cases should be known as they can induce suppurative meningitis too.

Key words : *Epistaxis, Pituitary tumour, Giant prolactinoma.*

INTRODUCTION

L'épistaxis représente un motif de consultation très fréquent en pathologie ORL, touchant près de 60% de la population [1]. Souvent bénin, le saignement nasal peut par sa répétition et son abondance avoir de lourdes conséquences sur la santé de l'individu, puisqu'elle peut même être fatale [2]. L'éventail étiologique des épistaxis est très vaste. L'épistaxis est dite essentielle quand on ne peut pas la rattacher à une cause bien précise. Mais, souvent elle constitue un symptôme révélateur d'une maladie générale comme l'hypertension artérielle (HTA) ou des troubles de la coagulation [3]. Parfois elle est due à une tumeur nasale ou pharyngienne, exceptionnellement elle peut résulter d'un envahissement nasal par une tumeur haut située comme c'est le cas des processus de la base du crâne [4]. Parmi ces derniers, les tumeurs hypophysaires constituent une cause très rare mais possible des saignements nasaux [5-15] ; notamment dans le sexe masculin où les tumeurs sont souvent géantes. Le but de cette étude est de rapporter des épistaxis spontanées en rapport avec 2 prolactinomes masculins géants ($\geq 40\text{mm}$) ayant répondu favorablement au traitement médical.

OBSERVATIONS

Cas n°1 : Patient âgé de 38 ans qui a consulté à plusieurs reprises pour des épistaxis droites chroniques, de petite abondance, avec obstruction nasale du même côté, mais ce n'est qu'après l'installation de céphalées intenses et rebelles aux traitements usuels qu'une TDM cérébrale a été demandée. Cette dernière objectiva un macro-processus de la base du crâne, invasif et multidirectionnel, comblant le sinus sphénoïdal, le cavum, l'ethmoïde et la fosse nasale droite. L'IRM centrée sur le cavum retrouve une masse de 90 mm de grand diamètre. La prolactine diluée était égale à 3737 ng/ml, les autres axes ante hypophysaires étaient indemnes en dehors d'une insuffisance gonadotrope (testostérone = 1.59 ng/ml, $n = 1.9 - 11.3$). La biopsie nasale avait confirmé la nature lactotrope avec un Ki67 élevé (10 %). Le traitement par agonistes dopaminergiques a permis une réduction du taux de prolactine (200 vs 3737 ng/ml) sans normalisation malgré 30 mg/j de bromocriptine. La hauteur tumorale est passée à 42 mm (fig 1a, b). La testostérone s'était normalisée (8.85nmol/l, $n = 8.2-34.6$) et les épistaxis avaient disparues.

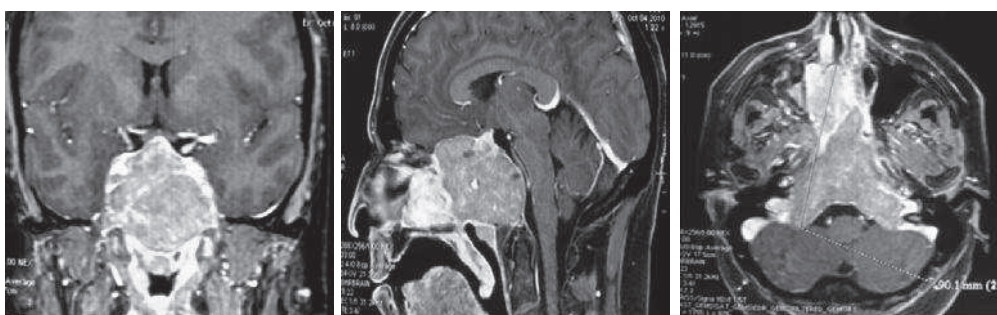


Fig 1a : IRM avant traitement : Volumineuse tumeur invasive de la région sellaïre



Fig 1b : IRM sous traitement : réduction significative de la taille de la tumeur.

Cas n°2 : Patient âgé de 29ans, consulte pour epistaxis chronique de petite abondance dans un contexte de céphalées chroniques, baisse de la libido et impuissance sexuelle. L'examen nasoscopique avait mis en évidence une masse grisâtre dans le cavum réduisant la lumière de ce dernier de 70%. Cette masse saignant au contact s'étendait au mur antérieur et atteignait la choane droite. La biopsie avec immunohistochimie était en faveur d'un adénome à prolactine pur. La TDM avait objectivé une tumeur hypophysaire s'étendant aux cavités nasales. L'examen endocrinien avait mis en évidence une galactorrhée bilatérale sans gynécomastie. L'andrisme ainsi que la taille des testicules étaient normaux. L'examen ophtalmologique retrouvait une acuité visuelle à 8/10 aux 2 yeux avec quadranopsie, le fond

d'œil quant à lui était normal. L'IRM avait démontré que le processus mesurait 130 x 80 x 60 mm avec quelques zones de nécrose hémorragique. La tumeur envahissait les sinus caverneux, le cavum, les cavités nasales, la citerne pré-pontique, le chiasma, les lobes temporaux, ainsi que les cônes orbitaires. Le bilan hormonal objectivait une hyper prolactinémie à 2596ng/ml ($n < 30$) avec une testostérone basse. Sous Bromocriptine (15mg/j) il y a eu une réponse spectaculaire puisque tous les signes fonctionnels avaient disparus y compris l'épistaxis. Après 4mois et demi de traitement, la prolactine à 127ng/ml et l'IRM avait retrouvé un résidu tumoral de : 28x 38 x 28mm (Fig. 2 a et b).

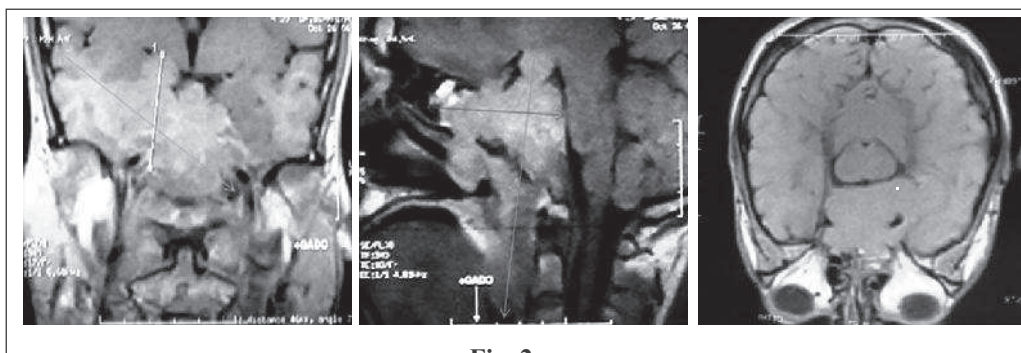


Fig. 2 a

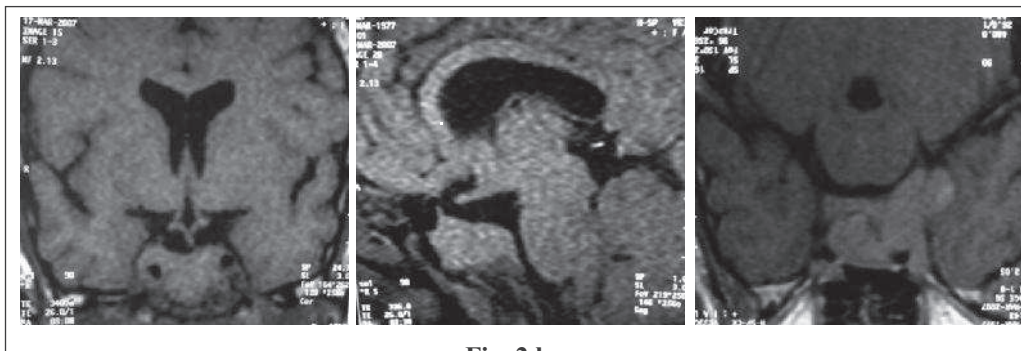


Fig. 2 b

Fig. 2 : IRM avant traitement (a) et sous traitement (b) par agonistes dopaminergiques ayant entraîné une réduction significative de la taille du processus.

DISCUSSION

Parmi les modes de révélation des adénomes hypophysaires, les céphalées, la baisse de l'acuité visuelle ainsi que les signes d'hypersecretion ou de déficits endocriniens sont généralement au premier plan. Beaucoup plus rarement, ce sont des symptômes atypiques comme les convulsions [16], l'hémiplégie [17],

les troubles psychiques et l'exophtalmie [18] qui révèlent l'affection. L'épistaxis, connue comme complication de la chirurgie trans-sphénoïdale [19, 20], peut exceptionnellement constituer un mode de révélation inhabituel des adénomes hypophysaires [5-15] et ce dans un contexte d'apoplexie [6], de rupture d'anévrisme intratumoral [7], ou par invasion des

structures nasales comme dans les deux cas présentés mais, à ce jour seuls 13 cas d'épistaxis spontanées secondaires à des tumeurs hypophysaires ont été rapportés dont 4 sont des prolactinomes pures.

En additionnant nos deux cas cela fait 15 dont 6 prolactinomes. Les différentes caractéristiques des tumeurs hypophysaires responsables d'épistaxis sont les suivantes (Tab. n°1).

Auteurs	Année	Age/sexe	Durée d'évolution de l'épistaxis	Nature de l'hormone sécrétée par le processus hypophysaire
Sharma [5]	1995	25ans / F	6 mois	↗ GH
Kleinschmidt-Demasters [6]	1998	67ans/F	6 jours	Pas de sécrétion
Immamura [7]	1998	72 ans /H	Aigu	Rupture anévrisme au sein d'un prolactinome
Godey [8]	1999	Cas 1 : 62ans/F Cas 2 : 45ans/H Cas 3 : 39ans/H	2ans 1an 4mois	↗ FSH ↗ PRL ↗ PRL
Ghannam [9]	1999	41 ans/F	Non déterminée	↗ TSH (3474mU/L)
Hori [10]	2002	59ans/F	10 ans	↗ GH (14.54ng/ml)
Goel [11]	2005	26ans/H	7mois	↗ PRL (146ng/ml)
D'Costa [12]	2005	28ans/F	3ans	Mixte (↗ GH (17.9 Mu/L et ↗ PRL:3633ng/ml)
Das [13]	2006	43ans/F	3mois	Normale
Hoffman [14]	2010	74ans /H	6semaines	↗ PRL=697 000Mu/l
Chaurasia [15]	2011	1.3ans/H	8mois	Prolactinome silencieux (PRL normale, mais immuno-histochimie =prolactinome)
Nos cas	2013	38ans/H 29ans/H	3ans 1mois	↗ PRL=357.67ng/ml ↗ PRL=171ng/ml

Tableau n° 1 : Caractéristiques des tumeurs hypophysaires responsables d'épistaxis.

De ces 15 observations, nous retenons que l'évolution chronique et prolongée de l'épistaxis témoigne de la méconnaissance de ce mode de révélation des adénomes hypophysaires d'où l'intérêt de la pratique d'une rhinoscopie postérieure quasi systématique devant une épistaxis répétée, à fortiori dans un contexte de céphalées, baisse de l'acuité visuelle ou en présence de signes cliniques d'hypersécrétion hormonale. L'âge moyen de survenue est de 44ans (extrêmes : 13-74). La durée d'évolution de l'épistaxis varie de 1 mois à 10ans. Curieusement le sexe ratio est grossièrement comparable (7H/8F) alors

qu'il est bien connu que les hommes ont des tumeurs plus grosses, plus invasives et plus agressives.

Concernant la nature des adénomes, l'épistaxis a été observée dans des adénomes lactotropes purs dans un peu plus de la moitié des cas (8/15) et seulement dans un cas d'adénome mixte somatolactotrope. Les adénomes somatotropes purs ne sont la cause que dans 2 cas. Les autres types d'adénomes semblent rarement en cause.

Il est tout de même curieux que les adénomes thyroïdiques secondaires (sensés être des hyperplasies) soient responsables d'une rupture corticale avec envahissement de la

cavité nasale comme rapporté par Ghannam [9], mais on peut facilement comprendre qu'une longue durée d'évolution d'un processus hypophysaire quelque soit sa nature peut conduire à l'amincissement puis effondrement du plancher sellaire.

L'apoplexie hypophysaire, sur un adénome qui a déjà rompu le plancher sellaire, peut être également une cause de saignement nasal [6]. Les adénomes hypophysaires ectopiques siégeant dans la cavité nasale ou dans le sinus sphénoïdal peuvent aussi entraîner un saignement nasal [11, 21, 22]. Ces adénomes ectopiques peuvent être lactotrope ou somatotrope, voire corticotrope et peuvent s'associer ou non à une selle turcique vide [10].

Il est à souligner que le saignement nasal revêt souvent un caractère bénin, exceptionnellement l'hémorragie nasale peut être cataclysmique, voire fatale comme rapporté par Imamura [7]. Dans ce cas il faudra penser à la rupture d'un anévrisme intra sellaire (isolé ou associé à une tumeur hypophysaire) qui a rompu le plancher de la selle.

La prise en charge thérapeutique des épistaxis secondaires aux adénomes hypophysaires n'est pas différente des causes locales ou générales. Le méchage quasi-systématique en cas d'épistaxis de moyenne à grande abondance, doit être systématique, suivi du traitement à visée étiologique. En matière de prolactinome, le traitement médical est tout aussi indiqué. En effet, de part son action anti sécrétoire et tumoricide, il rend d'énormes services en évitant la chirurgie et la radiothérapie. Il faudrait éviter de donner de trop fortes doses d'emblée pour ne pas entraîner des réductions tumorales trop rapides qui peuvent laisser place à une fuite du LCR. En effet la rhinorrhée peut être source de méningites bactériennes dont le pronostic est péjoratif. Nos deux patients ont répondu très favorablement au traitement médical par bromocriptine. Celle-ci a fait disparaître l'épistaxis et a réduit le volume tumoral sans entraîner une rhinorrhée. Pour les adénomes mixtes et les somatotropes purs, les agonistes de la dopamine et surtout les analogues de la somatostatine peuvent également donner de bons résultats. En cas d'échec, les nouvelles molécules, ou à

défaut la radiothérapie peuvent aussi aider à réduire le volume tumoral et à faire disparaître les épistaxis. Les adénomes non fonctionnels et gonadotropes, apparemment rarement en cause, et habituellement peu sensible aux médicaments peuvent être traités chirurgicalement. En cas de réduction incomplète la radiothérapie peut trouver son indication. Les adénomes thyroïdiques secondaires à l'hypothyroïdie ne sont qu'exceptionnellement cause d'épistaxis. Leur traitement repose sur les hormones thyroïdiennes qui permettent la disparition du processus hyperplasique. Les adénomes corticotropes généralement de petite taille n'ont à notre connaissance pas été incriminés dans la survenue d'épistaxis.

CONCLUSION

A travers la revue de la littérature nous soulignons la rareté de l'épistaxis comme signe révélateur de tumeurs hypophysaires géantes ainsi que la réponse favorable au traitement médical quand il s'agit de prolactinomes. Curieusement il ne semble y avoir aucun cas de méningite associé à l'épistaxis que ce soit avant ou après traitement des processus hypophysaires. A notre avis le traitement médical des tumeurs hypophysaires avec épistaxis doit être très progressif et accompagné d'une surveillance étroite afin d'éviter la réduction trop rapide du processus qui peut être source de rhinorrhée et/ou de méningite.

Conflits d'intérêts : Les auteurs affirment n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- 01] POLLICE PA, YODER MG.
Epistaxis : a retrospective review of hospitalized patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997; 117:49-53
- 02] MCLARNON CM, CARRIE S.
Epistaxis. *Surgery (Oxford)*. 2012, 30: 584-589.
- 03] GIFFORD TO, ORLANDI RR.
Epistaxis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008; 41:525-536.
- 04] Cohen ZR, Marmor E, Fuller GN, DeMonte F. Misdiagnosis of olfactory neuroblastoma. *Neurosurg Focus* 2002;15:e3.

- 05] SHARMA K, TYAGI I, BANERJI D, CHHABRA DK. Intranasal Pituitary adenoma with epistaxis in an Acromegaly : an unusual presentation. *Indian J. Otol. Head Neck Surg* 1995; 47: 25-27
- 06] KLEINSCHMIDT-DEMASTERS BK, LILLEHEI KO. Pathological correlates of pituitary adenomas presenting with apoplexy. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 1255-1265
- 07] IMAMURA J, OKUZONO T, OKUZONO Y. Fatal epistaxis caused by rupture of an intratumoral aneurysm enclosed by a large prolactinoma : Case report. *Neurol Med Chir* 1998 ; 38 : 654-656.
- 08] GODEY B, MORANDI X, LE GALL F, FEAT S, BRASSIER G, LE CLECH G. Pituitary adenomas with infra-sellar extension into the nasopharynx. *J. Lary. Otol.* 1999; 113: 1109-1111.
- 09] GHANNAM NN, HAMMAMI MM, MUTTAIR Z, BAKHEET SM. Primary hypothyroidism-associated TSH-secreting pituitary adenoma/hyperplasia presenting as a bleeding nasal mass and extremely elevated TSH level. *J Endocrinol Invest.* 1999; 22: 419-423
- 10] HORI E, AKAI T, KURIMOTO M, HIRASHIMA Y, ENDO S. Growth hormone secreting pituitary adenoma confined to the sphenoid sinus associated with a normal-sized empty sella. *J Clin Neurosci.* 2002 ; 9 : 196-199.
- 11] GOEL A, PHALKE U, CACCIOLA F, MUZUMDAR DP. Giant pituitary adenoma invading the clivus. *Neurol India.* 2005; 53:105-107.
- 12] D'COSTA RV, KALK WJ. Bromocriptine-sensitive acidophil-stem-cell adenoma co-secreting growth hormone and prolactin : A case report. *Endocrine Abstracts.* 2005; 9:198
- 13] DAS CJ, SEITH A, GAMANGATI S, GOSWAMI R. Ectopic pituitary adenoma with an empty sella. *AJR Am J.Roentgenol.* 2006 ; 186 : 1468-1469.
- 14] Hofman R, Franken AA, Rosingh HJ. Just epistaxis? *Neth J Med.* 2010; 68 227-228
- 15] CHAURASIA PK, SINGH D, MEHER SARAN RK, SINGH H. Epistaxis as first clinical presentation in a child with giant prolactinoma: Case report and review of literature. *J Pediatr Neurosci.* 2011; 6: 134-137
- 16] DEEPAK D, DAOUSI C, JAVADPOUR MACFARLANE IA, Macro prolactinomas and epilepsy, *Clin Endoc. (Oxf).* 2007; 66: 503-507.
- 17] KHAN EG, HOWLETT TA. Two macroprolactinomas presenting with neurological signs, *J. R. Soc Med* 1995 ; 88 : 111P-112P.
- 18] HARZALLAH F, HARZALLAH BEN BRAHIM A, MEKAOUER A, SLIMANE H, Macroprolactinoma revealed by an exophthalmos. *J. Fr Ophtalmol.* 2009; 32:133.e1-3.
- 19] KEPRON C, CUSIMANO POLLANEN MS, Fatal hemorrhage following trans-sphenoidal resection of a pituitaryadenoma: a case report and review of the literature. *Forensic Sci Med Pathol.* 2010 ; 6 : 282-287.
- 20] NISHIOKA H, OHNO S, IKEDA OHASHI T, HARAOKA J, Delayed massive epistaxis following endonasal transsphenoidal surgery, *Acta Neurochir (Wien).* 2007 ; 149 : 523-526.
- 21] THOMPSON LD, SEETHALA MÜLLER S. Ectopic sphenoid sinus pituitary adenoma (ESSPA) with normal anterior pituitary gland: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 32 cases with a comprehensive review of the english literature. *Head Neck Pathol.* 2012 ; 6 : 75-100.
- 22] UNUANE D, D'HAENS J, VAN ROMPAEY K, HALEWYCK S, POPPE K, VELKENIERS B. Cushing's disease : diagnosis through the nose. A case report. *Acta Clin Belg.* 2012; 67 : 381-383.