

HIBERNOME ET NEOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 1 : UNE ASSOCIATION NON FORTUITE?

L. MARCHAND^a, Dr E. DISSE^a, Dr J. FONTAINE^b, Dr S. GIRAUD^c, Pr F. COTTON^d, Pr C. THIVOLET^a, Pr C. SIMON^a

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies de la nutrition, Centre Hospitalier Lyon Sud, CHU Lyon, Pierre Bénite ; ^b Laboratoire d'Anatomie et cytologie pathologiques, Centre Hospitalier Lyon Sud, CHU Lyon, Pierre Bénite ; ^c Service de génétique moléculaire, Hôpital Edouard Herriot, CHU Lyon, Lyon ; ^d Service de radiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, CHU Lyon.
Contact : lucien.marchand@chu-lyon.fr

INTRODUCTION :

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est un syndrome génétique autosomique dominant lié à une mutation inactivant le gène suppresseur de tumeurs MEN1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1), situé sur le chromosome 11 (11q13). Ce syndrome est caractérisé principalement par la présence de tumeurs des glandes parathyroïdes, du pancréas endocrine et de l'anté-hypophyse¹. Ce syndrome est associé également à une augmentation de la fréquence de tumeurs cutanées (angiofibromes, collagénomes), de tumeurs des tissus adipeux (lipomes) ou de tumeurs musculaires²⁻⁴.

De plus, l'hibernome, tumeur adipocytaire bénigne dont les propriétés se rapprochent du tissu adipeux brun⁵, est décrit de manière exceptionnelle chez des patients atteints de NEM1^{6,7}.

Nous rapportons ici une observation d'association entre une NEM1 et un hibernome.

OBSERVATION :

Une patiente de 65 ans est suivie depuis 20 ans pour une NEM1 (mutation non-sens SR98 sur l'exon 2 du gène MEN1) associant hyperparathyroïdie (traitée par parathyroïdectomie en deux temps, et réimplantation des parathyroïdes supérieures sur un avant-bras), adénome surrénalien non sécrétant (traité par surrénalectomie), adénome hypophysaire à prolactine, carcinome endocrine du pancréas et gastrinomes duodénaux (traités par duodéno-pancréatectomie totale) et lipomes sous-cutanés. Elle bénéficie dans le cadre d'un bilan de surveillance d'un PET-scanner au 18-FDG, qui retrouve un foyer hypermétabolique intense de 45x16x53mm au niveau de la région rétro-trochantérienne droite (*Image 1*). L'IRM complémentaire retrouve une lésion de signal grasseuse d'aspect hétérogène faisant d'emblée évoquer un hibernome devant le caractère bien limité de cette lésion, la persistance d'une interface grasseuse entre la tumeur et les structures musculaires adjacentes et l'absence d'effet de masse sur ces dernières. Une biopsie guidée permet alors de confirmer le diagnostic d'hibernome (*Image 2*).

L'analyse génétique sur le prélèvement tumoral avec la technique dite de MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) suggère la présence d'une délétion partielle du gène AIP et d'une partie du gène MEN1. L'analyse par séquençage ciblé ne retrouve pas la mutation familiale du gène MEN1 (c'est à dire qu'il semble y avoir une perte de l'allèle porteur de la mutation du gène MEN1).

L'hibernome étant complètement silencieux sur le plan fonctionnel pour la patiente et sans signe de compression à l'imagerie, une simple surveillance est proposée.

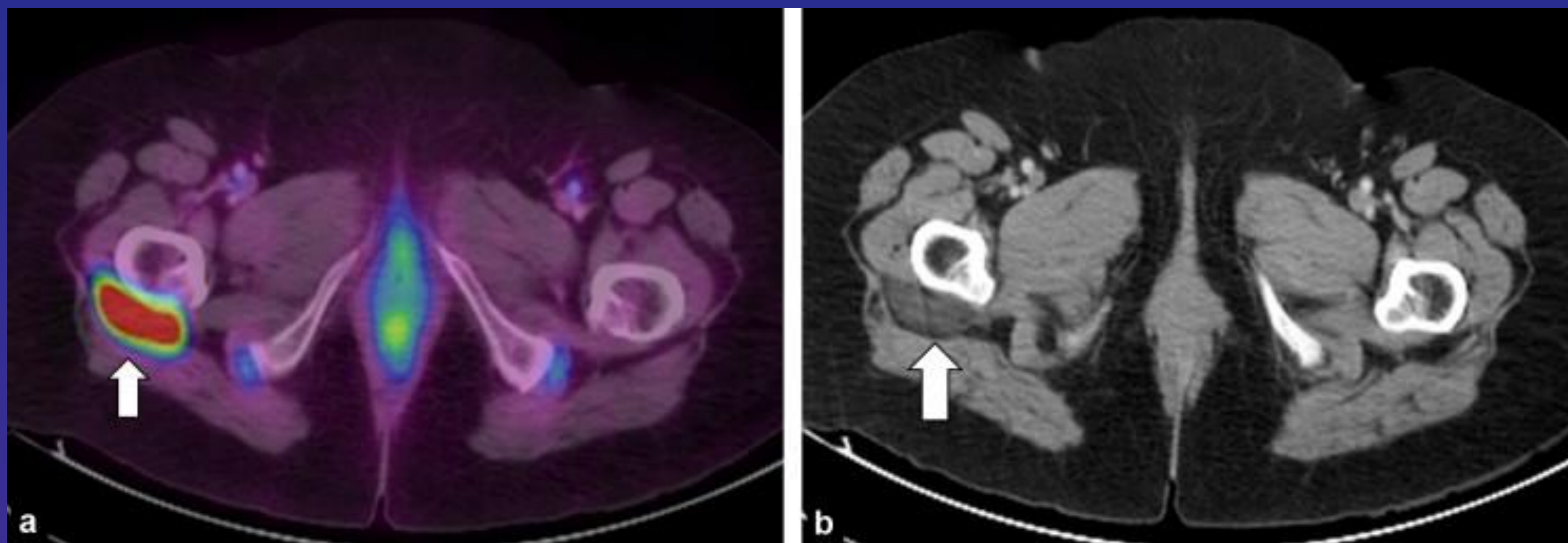


Image 1 :
a : PET-TDM au 18-FDG objectivant un foyer hypermétabolique de la région rétro-trochantérienne droite (SUV max supérieure à 10)
b : Au scanner, la lésion présente un aspect grasseux de densité plus élevée que celle mesurée dans la graisse sous-cutanée adjacente

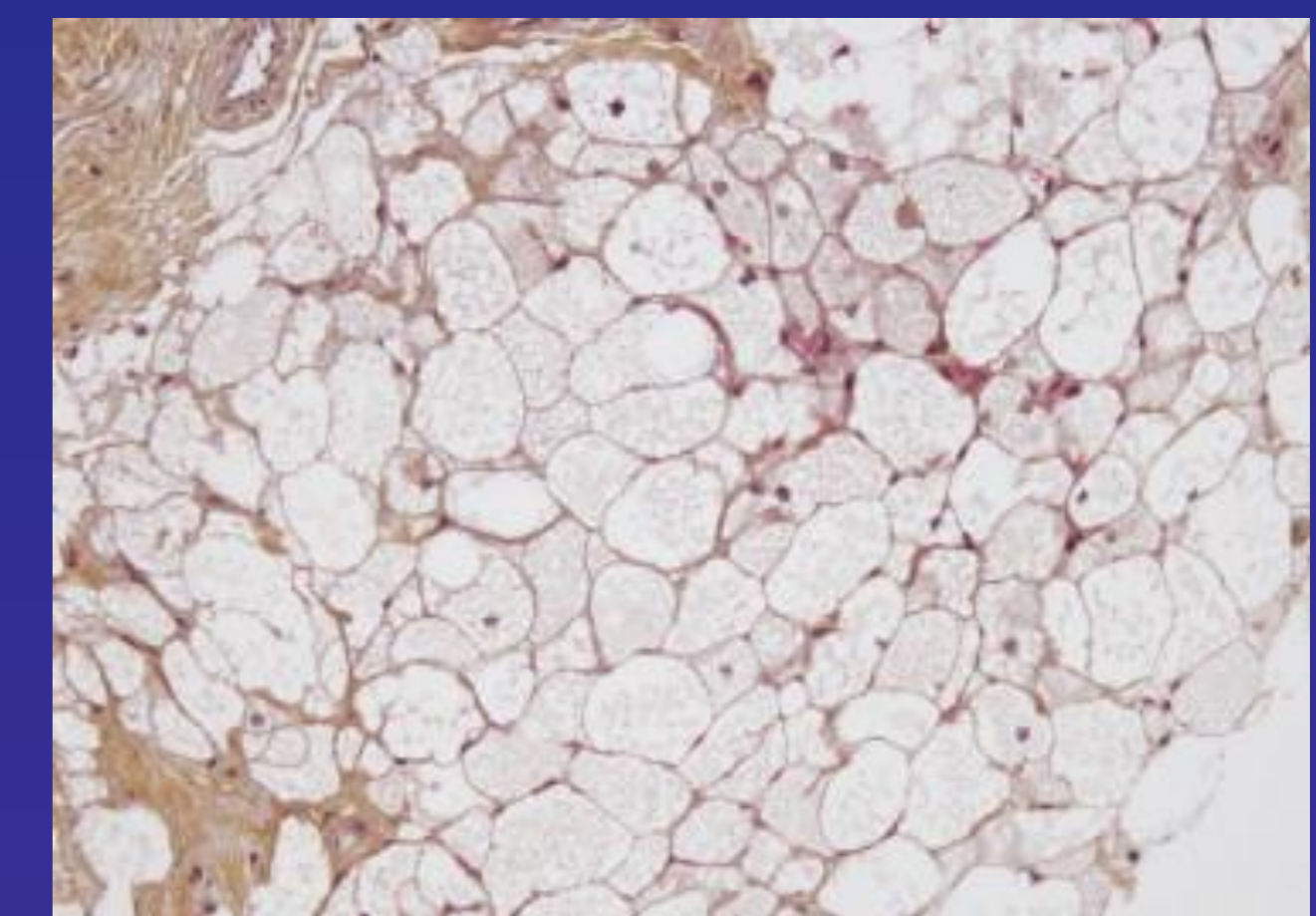


Image 2: Aspect histologique de l'hibernome : association de cellules arrondies, finement vacuolisées, au cytoplasme éosinophile et au noyau arrondi central et d'adipocytes matures contenant une seule grosse vacuole et un noyau déjeté en périphérie (HPSx200)

DISCUSSION :

Même si dans notre observation, la mutation familiale du gène MEN1 n'est pas retrouvée sur le matériel de biopsie de l'hibernome, l'association entre NEM1 et hibernome pourrait ne pas être fortuite.

En effet, il a été montré que la délétion concomitante des gènes suppresseurs de tumeurs MEN1 et AIP (gène impliqué dans des formes familiales d'adénomes hypophysaires⁸) était un déterminant essentiel de la pathogénie des hibernomes⁹ (ces deux gènes sont situés sur le même bras long du chromosome 11, espacés de seulement 3Mb).

Il a également été montré que la ménine, protéine codée par le gène MEN1, était impliquée dans l'adipogénèse médiée par le gène PPAR- γ (via une co-activation de l'expression de ce dernier)¹⁰. Une perte de fonction de la ménine dans le cadre d'une NEM1, entraînant une modification de la régulation de PPAR- γ , pourrait donc être également un élément important de la pathogénie des lipomes et des hibernomes.

Cette association entre NEM1 et hibernome, considérée peut-être à tort comme exceptionnelle, doit être évoquée devant une lésion grasseuse hypermétabolique chez les patients atteints de NEM1.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Marini, F. *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J. Rare Dis.* 1, 38 (2006).
2. Darling, T. N. *et al.* Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch. Dermatol.* 133, 853–857 (1997).
3. Sakurai, A. *et al.* Frequency of facial angiofibromas in Japanese patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr. J.* 47, 569–573 (2000).
4. Asgharian, B. *et al.* Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5328–5336 (2004).
5. Beals, C., Rogers, A., Wakely, P., Mayerson, J. L. & Scharschmidt, T. J. Hibernomas: a single-institution experience and review of literature. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* 31, 769 (2014).
6. Dong, Q. *et al.* Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 1416–1420 (1997).
7. Vantghem, M-C. *et al.* Hibernoma and type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN1)? A metabolic link?. *Ann. Endocrinol.* 74 156–160 (2013).
8. Beckers, A., Aaltonen, L. A., Daly, A. F. & Karhu, A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr. Rev.* 34, 239–277 (2013).
9. Nord, K. H. *et al.* Concomitant deletions of tumor suppressor genes MEN1 and AIP are essential for the pathogenesis of the brown fat tumor hibernoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 21122–21127 (2010).
10. Dreijerink, K. M. A. *et al.* The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) tumor suppressor regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent adipocyte differentiation. *Mol. Cell. Biol.* 29, 5060–5069 (2009).