

1. Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Département de Nucléaire et de Cancérologie Endocrinienne, Gustave Roussy, Villejuif, France
4. Laboratoire d'anatomo-pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Service de Radiologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Service d'Urologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Introduction

Les phéochromocytomes (PHEO) et les paragangliomes (PGL) sont des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles lorsque la sécrétion de catécholamine est symptomatique. Ces tumeurs surviennent au niveau des tissus chromaffines de la médullo-surrénale (PHEO) dans 80 à 85 % des cas, ou au niveau du système nerveux sympathique et parasympathique extra surrénalien (PGL) dans 15 à 20% des cas. Les PHEO et PGL malins (PPM) constituent un sous groupe de tumeurs définies par la présence de tissu chromaffine en dehors des surrénales ou des sites paraganglionnaires. L'incidence des PPM est inférieure à 1 cas par million d'habitants par an, environ 10 à 20 % des PHEO et des PGL sont malins [1].

Histologie

Exérèse chirurgicale complète d'une lésion de 6x5x3 cm, partiellement hémorragique, sans nécrose, en faveur d'un PGL, avec histologiquement l'absence d'angio-invasion, un index mitotique de 2 mitoses pour 10 champs et un Ki élevé à 13.5% (score PASS non réalisé). Les limites péri tumorales étaient constituées d'ilots de graisse brune et de structure vasculaire à paroi épaisse

2005

Découverte chez un homme de 42 ans, d'un **PGL rétropéritonéal latéro-aortique gauche de 6 cm** intensément fixant le FDG sans argument pour une localisation secondaire, dans un contexte de sueur nocturne, palpitation, trouble du sommeil.

En post opératoire

Normalisation des normétanéphrines (NMN) sanguines. TEP-FDG sans fixation pathologique. L'enquête génétique réalisée **ne retrouva pas de mutation** au niveau des **gènes SDHx et VHL**.

Histologie

Une deuxième chirurgie est réalisée avec exérèse de 4 lésions. Au niveau histologique, une première lésion est mesurée 5x4x2 cm avec une deuxième appendue de 1.7x3x1.9 cm présentant toutes les deux une angio-invasions lymphatiques, une effraction capsulaire, une nécrose tumorale, et un envahissement du tissu adipeux péri tumorale avec des cellules tumorales à 1 mm de la section chirurgicale. Le Ki 67 était mesuré à 15% avec un score PASS à 8.

2013

Réapparition des symptômes initiaux avec augmentation des NMN associée à trois nodules en regard du pédicule rénale gauche.

En post opératoire

Normalisation des normétanéphrines (NMN) sanguines. Dans ce contexte de PGL fonctionnel agressif et récidivant, une nouvelle recherche de mutation des gènes cibles sera effectuée et sera **négative** notamment au niveau des **gènes MAX, FH, SDHAF1 et F2**.

TEP FDG

5 fixations pathologiques : au niveau du pédicule rénal gauche, en périphérie des clips chirurgicaux, une formation tissulaire au-dessus de la précédente, sous la surrénale gauche, 3 formations au niveau sus claviculaire gauche (SUV max 4.9), à hauteur du corps vertébral de L3, et mésentérique gauche à hauteur de L2-L3 (SUV max 10).

2014

Patient asymptomatique, mais augmentation des NMN urinaires des 24 heures. Octréoscan, MIBG et à la FDOPA ne mettaient en évidence aucune fixation pathologique.

Avis auprès de la RCP COMETE : introduction d'un traitement par peginterféron alfa (Pégasys) 180 ug par semaine
(Traitement médicamenteux privilégiés devant les risques chirurgicaux (néphrectomie) et la localisation rétro péritonéale)

AVANT

NMN urinaire : 5916 nmol/24h (N : 600 à 2293)

3 MOIS APRES

NMN urinaire : 3200 nmol/24h (N : 400 et 2500)

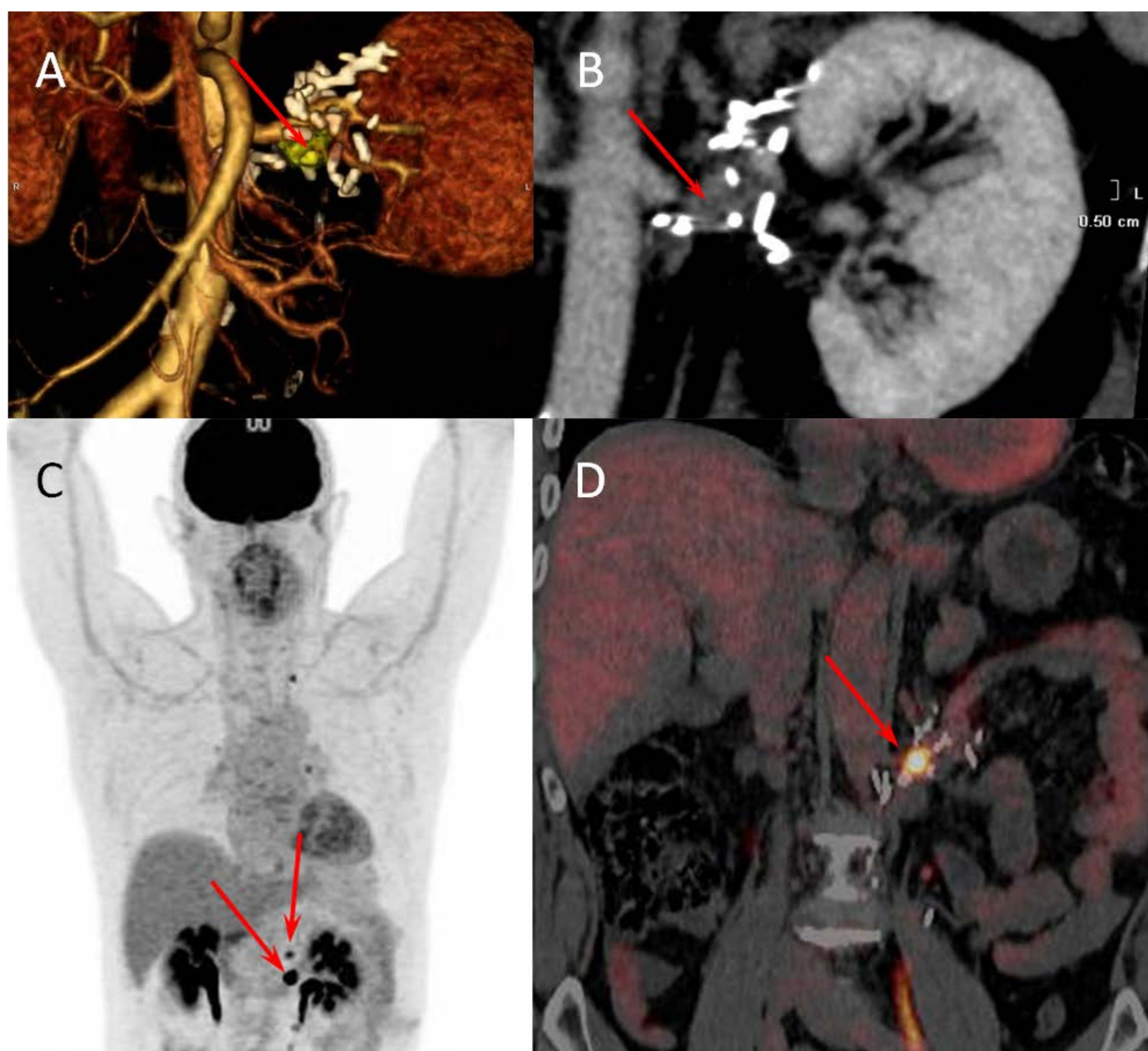


Figure 1 : Scanner abdominal (A et B) et tomographie par émission de positons au 18F-déoxyglucose (TEP-FDG) (C et D) avant traitement. A et B, lésion de 17 mm entre les clips chirurgicaux du hile rénal gauche associée à une formation tissulaire au-dessus de la précédente, sous la surrénale gauche. C et D, fixation pathologiques au niveau du pédicule rénal gauche (SUV max : 22) et de la formation sous la surrénale gauche (flèches rouges).

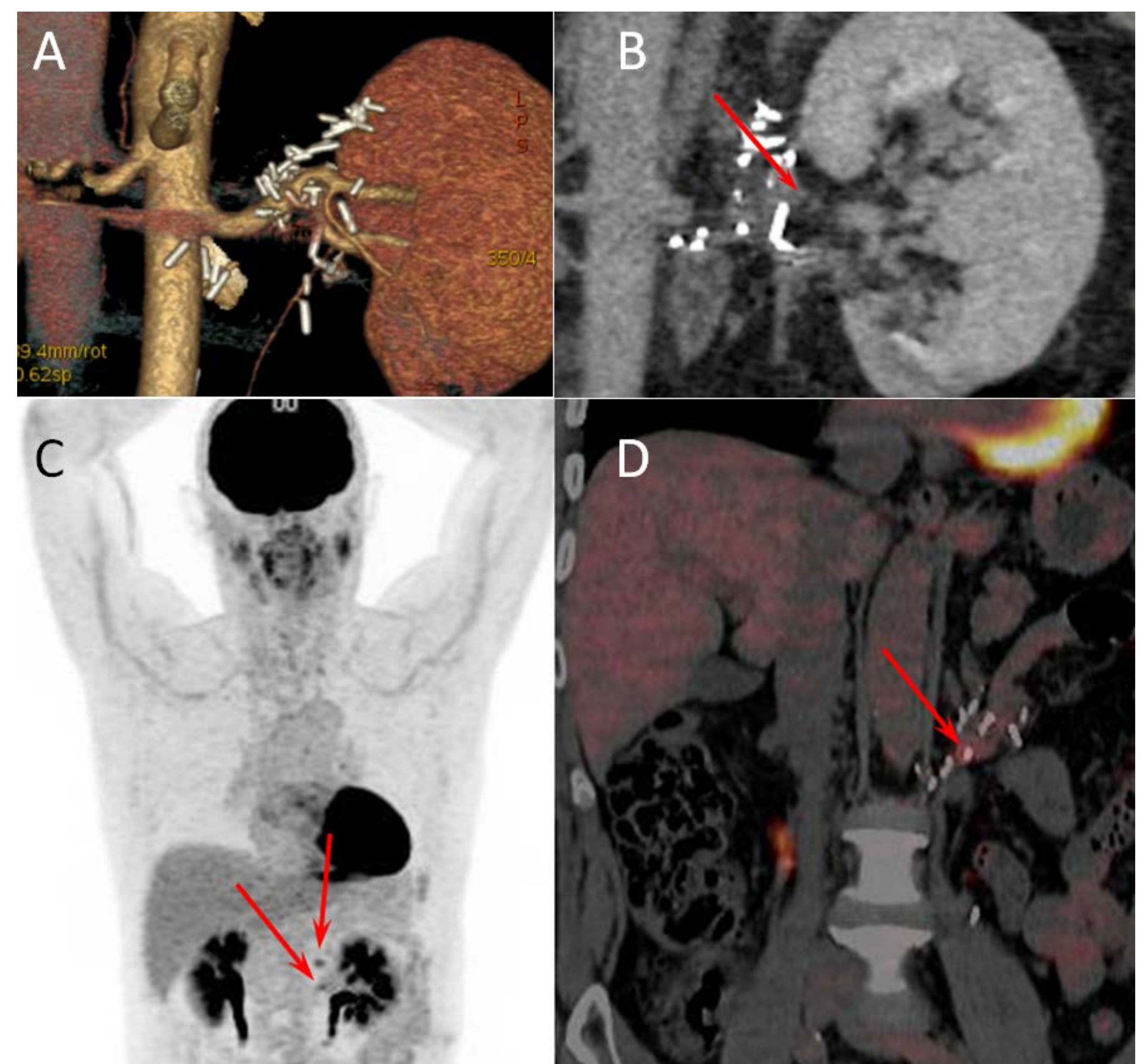


Figure 2 : Scanner abdominal (A et B) et tomographie par émission de positons au 18F-déoxyglucose (TEP-FDG) (C et D) après traitement. A et B, nette diminution de la lésion de 7 mm entre les clips chirurgicaux du hile rénal gauche. C et D, nette diminution de la SUV max (3,8) au niveau du pédicule rénal gauche (flèches rouge). Régression morpho-métabolique complète de la lésion sous surrénalienne gauche.

Discussion

Dans un contexte de PHEO/PGL primitif ou récidivant de façon isolé, une chirurgie complète est le seul traitement potentiellement curatif. Dans notre cas, le diagnostic retenu est celui de PGL fonctionnel avec récurrence locorégionale et non de PGL malin (malgré la lésion suspect au niveau sus claviculaire gauche). Devant la localisation rétro-péritonéale et la nécessité de réaliser une néphrectomie en cas d'exérèse de la lésion, un traitement médicamenteux par interféron a été proposé. En effet, l'interféron alpha a montré sur des lignées cellulaires de PHEO de rat (PC12) un effet inhibiteur sur la croissance cellulaire, avec une augmentation de l'apoptose et un arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1, par inhibition de la transcription de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire comme le VEGF [2, 3]. Sous traitement, le patient reste en bon état général. Néanmoins, devant la survenue d'une asthénie, d'un pyrosis, et de deux épisodes de neutropénie modérée, la décision a été de poursuivre le traitement en diminuant la posologie du peginterféron alfa à 135 ug /semaine, afin d'espérer une amélioration de la tolérance.

Conclusion

Il s'agit donc du premier cas de PGL récidivant à potentiel malin présentant une très nette réponse après 3 mois de traitement par interféron sur l'ensemble des paramètres étudiés ; tumorale, sécrétoire et métabolique. De nouvelles explorations seront programmées à 6 et 12 mois après l'instauration du traitement, pour évaluer l'efficacité de ce traitement à plus long terme. Un traitement par interféron alpha, pourrait donc être une alternative dans un contexte de PHEO/PGL récidivant qu'il serait souhaitable, mais difficile devant la rareté du diagnostic, d'évaluer à plus grande échelle.

Références :

- [1] Baudin E et al. 2014 Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 171 R111–R122. (doi:10.1530/EJE-14-0113)
- [2] Motylewska E et al. Interferon alpha and rapamycin inhibit the growth of pheochromocytoma PC12 line in vitro. *Endokrynologia Polska* 64 368–374. (doi:10.5603/EP.2013.0020)
- [3] von Marschall Z et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mar 19;95(6):437-48.