

Acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH par un nodule surrénalien : à propos d'un cas

A. MEFTAH, A. MOUMEN, H. EL JADI, A. A. GUERBOUB, J. ISSOUANI, S. CHAKDOUFI, Y. ERRAHALI, S. ELMOUSSAOUI, G. BELMEJDOUB.

Service d'endocrinologie- diabétologie, hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

INTRODUCTION:

Si dans l'immense majorité des cas, l'acromégalie est la conséquence d'une hypersécrétion de GH liée à un adénome somatotrope, celle-ci peut-être, exceptionnellement, la conséquence d'une tumeur ectopique. L'acromégalie par sécrétion ectopique de growth hormone-releasing hormone (GHRH) est une entité très rare (moins de 1%des acromégales). Une cinquantaine de cas environ a été rapportée dans la littérature. Elle peut être d'origine hypothalamique ou extra hypothalamique, cette dernière situation est illustrée par le cas d'une patiente présentant une acromégalie dont la sécrétion inappropriée de GHRH était liée à un nodule surrénalien. Les tumeurs sécrétant la GHRH sont des tumeurs neuro-endocrines, généralement bien différenciées, le plus souvent d'origine pancréatique ou bronchique ou exceptionnellement d'origine surrénalienne.

OBSERVATION:

Patiente âgée de 61 ans, connue hypertendue depuis 2ans bien contrôlée sous IEC 5mg/j, chez qui le diagnostic d'une acromégalie a été posé devant un syndrome dysmorphique acrofacial modéré, un taux des IGF1 élevé (2fois lanormale), et un taux de GH sous HGPO non freinable.

Le bilan étiologique comporte une IRM hypothalamo-hypophysaire revenue sans anomalies (pas d'adénome, et pas d'hyperplasie) et une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne qui a retrouvé une lésion nodulaire de 17,3 X 10 mm du bras externe de la glande surrénale gauche.

La patiente a bénéficié d'une surrénalectomie gauche avec des suites opératoires immédiates simples. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire retrouve une hyperplasie surrénalienne sans signes histologique de malignité, et le complément immuno-histochimique a montré une négativité des anticorps à la GH et une positivité des anticorps à la GHRH.

DISCUSSION:

Une hypersécrétion de GHRH peut être la conséquence d'une tumeur hypothalamique (hamartome, choristome, gliome).exceptionnellement (moins de 1% des cas), elle est liée à une tumeur extra-hypothalamique. Parmi celle-ci, on peut citer les tumeurs pancréatiques, les cancers à petites cellules du poumon, les tumeurs carcinoïdes, les cancers médullaires de la thyroïde, les cancers du sein et de l'endomètre et les nodules surrénaliens.

Dans la majorité des cas (50%), il s'agit d'une carcinoïde bronchique. L'acromégalie secondaire à une sécrétion ectopique de GHRH par un nodule surrénalien est extrêmement rare.

Le diagnostic par sécrétion inapproprié de GHRH peut être difficile en l'absence d'élément discriminant sur le plan clinique et/ou biologique. Les tests dynamiques (HGPO et TRH) retrouvent fréquemment une élévation paradoxale de GH comme dans l'acromégalie classique.

L'imagerie peut orienter vers une sécrétion ectopique de GHRH.

A l'IRM, l'hypophyse est le plus souvent normale, mais peut être le siège d'une hyperplasie et exceptionnellement d'un adénome. La scintigraphie à l'octréoscan peut être très contributive par sa bonne sensibilité (87 à 96%) et permet souvent de dépister de petites lésions. Toutefois, une hyperfixation hypophysaire est possible en cas d'hyperplasie. Elle a par ailleurs une bonne valeur prédictive si l'on envisage un traitement palliatif ou complémentaire par les analogues de la somatostatine.

En fait, seul le dosage plasmatique de GHRH peut apporter la preuve irréfutable de la sécrétion ectopique. Les taux sont souvent très élevés 100 à 300 fois supérieures par rapport aux patients présentant une tumeur hypothalamique.

L'exérèse de la tumeur primitive représente la thérapeutique idéale. En cas d'exérèse complète, on assiste à une normalisation des taux de GH, d'IGF1 et de GHRH. En l'absence de guérison après chirurgie ou si celle-ci est impossible en raison du caractère inextirpable de la tumeur et/ou une dissémination métastatique, un traitement par les analogues de la somatostatine peut se montrer efficace.

Dans la littérature, il est fait état d'une normalisation du taux d'IGF1 et de GH chez la moitié des patients mais aucun cas de normalisation de GHRH n'a été rapporté.

Sous analogues, l'évolution de la tumeur primitive est variable: soit poussée tumorale et dissémination métastatique, soit diminution des métastases pulmonaire osseuses et hépatiques retrouvée chez un nombre limité de patients.

Characteristics of cases of ectopic acromegaly from 74 cases reported in the literature.	
Reported cases	
Median age (years) (n = 70)	39 (14–77)
Sex F/M (n = 70)	41/29
Tumor site (n = 74)	Lung: 39 (Bronchial carcinoids = 36/39) Pancreas: 25 Pheochromocytoma: 3 Thymic carcinoid: 1 Intestinal carcinoid: 4 Occult: 2
Tumor diameter (mm) (n = 49)	55 (10–250)
Metastases at diagnosis (n = 62)	31/62 (50%)
MEN1 mutation	19/25 pancreatic tumors
GHRH (ng/L) (n = 55)	100–145,000; median: 860
Pituitary aspect at MRI (n = 63)	Normal: 12 Hyperplasia: 38 Adenoma: 13

Conclusion :

Malgré sa rareté, une acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH peut être évoquée surtout si la tumeur primitive est connue, ce qui est le cas chez 40% des patients. Si l'acromégalie est inaugurale, l'aspect normal de l'hypophyse à l'IRM (dans la très grande majorité des cas) doit conduire à des investigations complémentaires pour dépister la tumeur initiale en privilégiant la recherche d'une tumeur carcinoïde bronchique. Mais seul le dosage plasmatique de GHRH apportera la preuve formelle du caractère inapproprié de la sécrétion de GHRH évitant ainsi une exploration chirurgicale hypophysaire inutile.

Bibliographie :

1. de Jager CM, de Heide LJ, van den Berg G, Wolthuis A, van Schelven WD 2007 Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone secreting carcinoid tumour of the lung: the effect of octreotide treatment. *Neth J Med* 65:263–266
2. Sugihara H, Shibasaki T, Tatsuguchi A, Okajima F, Wakita S, Nakajima Y, Tanimura K, Tamura H, Ishii S, Kamegai J, Akasu H, Kitagawa W, Shimizu K, Nakamura Y, Uchida E, Tajiri T, Naito Z, Katakami H, Oikawa S 2007 A non-acromegalic case of multiple endocrine neoplasia type 1 accompanied by a growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor. *J Endocrinol Invest* 30:421–427
3. Vieira Neto L, Taboada GF, Correia LL, Polo J, Nascimento AF, Chimelli L, Rumilla K, Gadelha MR 2007 Acromegaly secondary to growth hormone-releasing hormone secreted by an incidentally discovered pheochromocytoma. *Endocr Pathol* 18:46–52
4. Biermasz NR, Smit JW, Pereira AM, Frolich M, Romijn JA, Roelfsema F 2007 Acromegaly caused by growth hormone-releasing hormone-producing tumors: long-term observational studies in three patients. *Pituitary* 10:237–249
5. F. Borson-Chazot et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery / *Annales d'Endocrinologie* 73 (2012)