

Acromégalie induite par la sécrétion ectopique de GHRH

Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH

Laetitia Garby*, Gérald Raverot*, Francine Claustrat*, Geneviève Sassolas, Véronique Raverot*, Françoise Borson-Chazot*

- » L'acromégalie par sécrétion ectopique tumorale de GHRH est exceptionnelle. La présentation clinique étant identique à celle d'un adénome somatotrope, il faut y penser en cas d'imagerie hypophysaire douteuse.
- » Le diagnostic repose sur le dosage de GHRH, dont la spécificité est excellente pour un seuil de 250 ng/l.
- » L'association à un microprolactinome est possible au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). Un dosage de GHRH doit être réalisé chez tout patient acromégale atteint d'une NEM1 avant d'envisager une chirurgie hypophysaire pour suspicion d'adénome somatoprolactinique.
- » Les tumeurs endocrines sont le plus souvent pancréatiques ou carcinoides bronchiques, généralement volumineuses et faciles à localiser par la tomodensitométrie et par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Une NEM1 doit systématiquement être recherchée en cas de tumeur pancréatique.
- » Le pronostic est bon, même dans les formes métastatiques. Une résection chirurgicale de la tumeur et de ses métastases doit être privilégiée lorsqu'elle est possible. Les analogues de la somatostatine contrôlent l'hypersécrétion de GH mais ne normalisent pas la concentration de GHRH. Le dosage de GHRH constitue un excellent paramètre du suivi après une exérèse chirurgicale.

Ectopic acromegaly due to a tumoral secretion of GHRH is very rare. Clinical features are similar to that of a somatotrophic adenoma but pituitary imaging is usually normal or only suspicious.

GHRH measurement has an excellent specificity for diagnosis for a 250 ng/l threshold.

The association of an endocrine tumor secreting GHRH to a microprolactinoma is possible in MEN1 patients and may be misleading. In these patients, a GHRH determination is mandatory before pituitary surgery for a suspicion of mammo-somatotropic adenoma.

Endocrine tumors are mainly pancreatic or bronchial carcinoids, usually large and easy to localize by TDM and somatostatin receptor scintigraphy. In case of pancreatic tumor, the patient should be systematically investigated for MEN1.

Prognosis is favorable, even in metastatic forms. Surgery of the primary tumor and metastases is appropriate when feasible. Somatostatin analogs control GH hypersecretion but do not normalize GHRH secretion. GHRH determination is a good tool for follow-up after surgery.

Keywords: Acromegaly – GHRH – Neuro-endocrine tumor – MEN1.

POINTS FORTS

HIGHLIGHTS

Mots-clés : Acromégalie – GHRH – Tumeur endocrine – NEM1.

Il y aura 30 ans cette année que la GHRH (*Growth-Hormone-Releasing Hormone*), dernier peptide hypothalamique découvert, a été purifiée par Roger Guillemin à partir de la tumeur pancréatique d'un patient lyonnais qui présentait l'association d'une acromégalie sans évidence d'adénome hypophysaire et d'une volumineuse tumeur pancréatique dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) 1 [1, 2]. En même temps, la GHRH était isolée aux États-Unis à partir d'une

autre tumeur pancréatique (3). Les études ultérieures ont montré que la séquence de GHRH 1-44 hypothalamique était identique à celle du peptide issu de ces tumeurs. La sécrétion tumorale ectopique de GHRH représente une cause exceptionnelle d'acromégalie, et, depuis la découverte de la GHRH, seuls 62 cas ont été rapportés dans la littérature, pratiquement tous sous forme de cas cliniques. L'isolement de la GHRH a rapidement permis la mise au point de son dosage plasmatique, qui s'est

* Fédération d'endocrinologie et laboratoire d'hormonologie, GH Lyon-Est, Bron.

révélé un examen clé du diagnostic. Depuis 1984, les prélèvements français sont centralisés à Lyon. Récemment, l'analyse des registres du laboratoire et la collaboration de 12 centres français ont permis d'identifier rétrospectivement 21 cas d'acromégalies paranéoplasiques et d'apporter des informations complémentaires sur les caractéristiques cliniques et le pronostic à long terme (4).

Présentation clinique

L'hypersécrétion tumorale de GHRH entraîne une stimulation prolongée de la sécrétion hypophysaire de GH qui aboutit à une acromégalie d'intensité variable (figure 1). Ses manifestations cliniques et biologiques sont les mêmes que celles d'une acromégalie par adénome somatotrope.

L'hypophyse peut être normale ou pseudo-adéno-mateuse, mais l'aspect caractéristique est celui d'une hyperplasie diffuse en lien avec une hyperplasie des cellules somatotropes secondaire à l'exposition chronique à la GHRH. Les adénomes somatotropes sont exceptionnels. Cela ne corrobore pas l'hypothèse selon laquelle une hyperstimulation par la GHRH pourrait induire la formation d'un adénome hypophysaire somatotrope, évoquée devant l'exceptionnelle association d'adénomes somatotropes à des gangliocytomes hypothalamiques sécrétant de la GHRH (5).

L'interprétation radiologique peut cependant être délicate, avec un aspect pseudo-adénomateux susceptible de conduire à une interprétation erronée (figure 2) [4]. Dans notre série, le diagnostic initial d'adénome somatotrope a été porté 5 fois, ce qui montre la difficulté d'interpréter l'imagerie radiologique. C'est l'histologie qui a redressé le diagnostic en montrant une hyperplasie des cellules à GH. Dans 2 cas de NEM1, un microprolactinome était cependant présent. L'acromégalie n'a pas été guérie par l'intervention. L'association possible et trompeuse d'une tumeur pancréatique sécrétant de la GHRH et d'un microprolactinome au cours de la NEM1 doit être connue. Elle se traduit par une sécrétion de GH et de prolactine, suggérant à tort l'hypothèse d'un adénome somatoprolactinique.

En pratique, il faut savoir évoquer le diagnostic d'acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH devant :

- ✓ une acromégalie clinicobiologique sans adénome hypophysaire manifeste à l'IRM ;
- ✓ une acromégalie non guérie par la chirurgie hypophysaire, notamment lorsque l'examen anatomopathologique a mis en évidence une simple hyperplasie somatotrope ;
- ✓ une acromégalie apparaissant chez un patient ayant des antécédents de tumeur endocrine (pancréatique, digestive ou bronchique).

Le diagnostic repose sur le dosage plasmatique de GHRH

En principe, la GHRH plasmatique est indétectable chez les sujets normaux (moins de 30 ng/l). Son taux est également bas dans les adénomes somatotropes. Cela a été bien montré par M.O. Thoner et al. dans une étude portant sur 177 acromégalies (6). Au contraire, le taux de GHRH est constamment élevé (plus de 100 ng/ml) dans les acromégalies par sécrétion ectopique.

Dans notre série, les patients avaient tous un taux de GHRH supérieur à 250 ng/l (270 à 9779 ng/l). Parmi les dosages de GHRH réalisés depuis plus de 25 ans, un seul

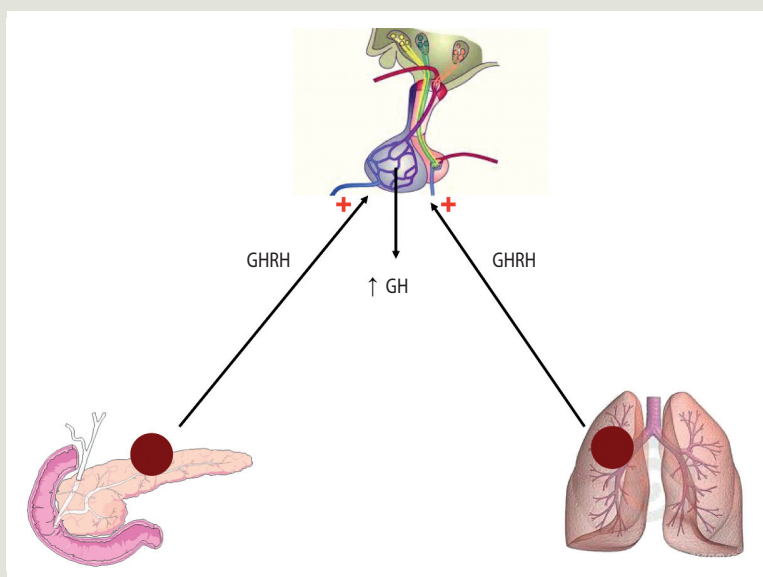


Figure 1. Mécanisme de l'acromégalie induite par la sécrétion ectopique de GHRH.

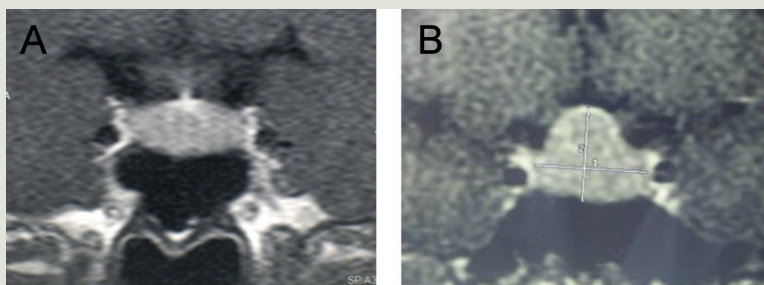


Figure 2. Imagerie hypophysaire en coupes coronales d'IRM montrant une hyperplasie avec un aspect d'élargissement diffus (A) ou pseudo-adénomateux (B) [d'après L. Garby et al.] (4).

faux positif a été identifié, chez un patient présentant un taux de GHRH élevé sans stigmata d'acromégalie dans un contexte de sepsis et d'insuffisance rénale aiguë. Cela suggère l'excellente spécificité du dosage. Les valeurs comprises entre 30 et 250 ng/l restent d'interprétation difficile. S'agit-il de la détection de GHRH physiologique d'origine hypothalamique ou bien d'une sécrétion mineure de GHRH en lien avec une tumeur occulte ? Ainsi, dans notre série, les dosages de GHRH régulièrement réalisés chez un jeune patient porteur d'une mutation NEM1 ont retrouvé des concentrations progressivement croissantes. C'est lorsqu'elles ont dépassé 250 ng/l qu'une élévation modeste de l'IGF1 a été mise en évidence, conduisant à la découverte d'une volumineuse tumeur pancréatique probablement déjà présente depuis plusieurs années.

Comme cela a été mis en évidence par l'immunohistochimie, divers types tumoraux expriment la GHRH, tels que les tumeurs carcinoïdes et pancréatiques, les cancers pulmonaires à petites cellules, les cancers de l'endomètre, les adénomes surrenaliens ou les phéochromocytomes. Cependant, l'acromégalie est rare chez ces patients. Les hypothèses souvent évoquées suggèrent que la tumeur pourrait synthétiser la GHRH mais ne pas la sécréter, ou que la GHRH immunoréactive correspondrait à une forme biologiquement inactive. Cela doit être rapproché de l'absence de corrélation entre les valeurs de GHRH et d'IGF1 observée dans la plupart des études (4, 7, 8). Les manifestations cliniques d'acromégalie étant insidieuses, les tumeurs pourraient aussi être opérées avant qu'une acromégalie clinique se manifeste. Une étude prospective sera prochainement mise en place dans le cadre du Groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE) pour répondre à cette question. Des dosages de GH et d'IGF1 seront systématiquement réalisés chez des patients souffrant d'une tumeur endocrine du pancréas et couplés à une recherche d'expression tumorale de GHRH.

Tumeurs à l'origine de la sécrétion de GHRH

Classiquement, les tumeurs le plus fréquemment en cause sont les tumeurs carcinoïdes, essentiellement pulmonaires (70%) [9]. Viennent ensuite les tumeurs pancréatiques, souvent volumineuses et développées aux dépens de la queue, ce qui explique leur révélation souvent tardive (8). Plus rarement, il peut s'agir de phéochromocytomes (6%) ou de tumeurs carcinoïdes digestives (4%).

Dans notre série, toutes les tumeurs identifiées étaient principalement des tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées, puis des tumeurs carcinoïdes bronchiques, pour la plupart typiques. Une seule était une tumeur endocrine appendiculaire. Les patients étaient âgés en moyenne de 36 ans (14 à 77) et le ratio femme/homme était de 2. Les tumeurs étaient de diamètre variable (10 à 80 mm), le plus souvent volumineuses (diamètre médian : 50 mm) et seule une d'entre elles était restée occulte. Dans près de la moitié des cas, l'acromégalie a été diagnostiquée au stade métastatique (47%), surtout dans le cas d'une tumeur pancréatique (66%). La concentration plasmatique de la GHRH ne diffère pas en fonction du site tumoral ou de son extension.

Lorsqu'elle était recherchée, une mutation du gène MEN1 a été identifiée dans la plupart des tumeurs pancréatiques, ce qui suggère qu'un dépistage génétique doit systématiquement être réalisé en cas de tumeur pancréatique sécrétant de la GHRH (4). Ces tumeurs peuvent cosécréter d'autres peptides, notamment de l'insuline, de la gastrine, du polypeptide pancréatique ou de la calcitonine (4, 9).

Localisation de la tumeur sécrétant de la GHRH

La tumeur volumineuse au moment du diagnostic de l'acromégalie est en général facilement identifiée par l'imagerie conventionnelle. La sensibilité de la tomodensitométrie (TDM) est excellente (86%). Seuls 2 cas de tumeur pancréatique de la série ont nécessité le recours à une échoendoscopie. Les tumeurs expriment des récepteurs pour la somatostatine, et la scintigraphie à l'OctréoScan® a une sensibilité de 81%, proche de celle de la TDM. L'intérêt principal de l'examen est de contribuer au bilan d'extension.

Prise en charge et pronostic

La prise en charge thérapeutique est orientée sur la tumeur primitive et ses métastases. L'exérèse complète de la tumeur primitive et de ses métastases éventuelles est le traitement de choix. En dépit de la fréquence des métastases au diagnostic, le pronostic est excellent. M. Losa et al. rapportaient 87% de guérison en compilant 23 cas de patients opérés, avec la réserve d'une durée de suivi souvent inférieure à 2 ans (7). Dans notre série de patients, nous avons montré un taux de rémission de 85% parmi les patients qui avaient pu

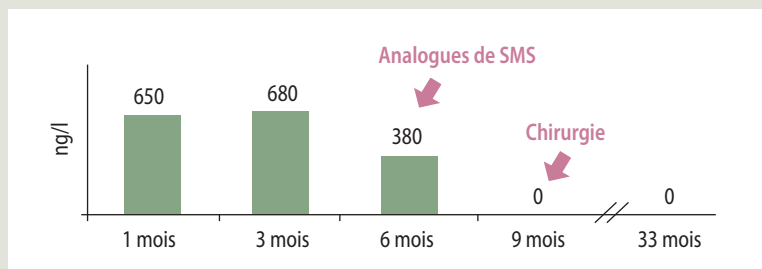


Figure 3. Évolution de la concentration plasmatique de GHRH sous traitement chez une patiente acromégale de 53 ans présentant une tumeur carcinomateuse bronchique de 12 mm. L'hypothèse d'une acromégalie par sécrétion ectopique de GHRH a été évoquée devant la normalité de l'hypophyse à l'IRM. Le scanner a retrouvé une lésion de 12 mm de diamètre, confirmée par la scintigraphie à l'OctreoScan®. Sous analogues de la somatostatine, l'IGF1 s'est normalisée, mais la concentration plasmatique de GHRH, quoique réduite de moitié, est restée élevée. Elle s'est effondrée après l'ablation de la tumeur primitive et est restée indétectable au cours d'un suivi de 3 ans

avoir une exérèse tumorale complète, après un suivi médian de 5 ans.

Quand la chirurgie complète n'est pas envisageable, le traitement médical repose essentiellement sur les analogues de la somatostatine. Ils ont un effet antisécrétoire qui permet le plus souvent de normaliser l'IGF-1. En revanche, bien que la sécrétion de GHRH soit réduite,

de l'ordre de 54 à 70%, ses taux plasmatiques ne se normalisent pas (figure 3) [10]. Cela suggère un effet antisécrétoire qui s'exerce essentiellement au niveau hypophysaire et peu au niveau tumoral. D'ailleurs, l'effet antitumoral est rarissime, alors qu'une réduction de l'hyperplasie hypophysaire est souvent observée (10-12). Pour les tumeurs métastatiques avec progression tumorale, on a recours aux thérapeutiques antinéoplasiques conventionnelles (chimiothérapie, chémoembolisation, radiothérapie et, depuis peu, thérapies ciblées). Parmi les 9 patients non opérés de notre série, des survies prolongées ont été observées, et seuls 2 patients sont décédés.

Après la chirurgie, le dosage de la GHRH est un bon outil de surveillance. Une élévation de sa concentration plasmatique traduit, précocement, la survenue d'une récurrence. En revanche, l'intérêt du dosage de la GHRH dans la surveillance des patients traités médicalement reste à déterminer. ■

REMERCIEMENTS Les auteurs remercient les contributeurs de l'étude multicentrique française : P. Chanson, A. Tabarin, P. Caron, V. Rohmer, O. Chabre, J.L. Sadoul, S. Christin-Maitre, A. Murat, F. Bonnet, H. du Boullay, I. Nakib, G. Arnaud ainsi que le GTE.

RÉFÉRENCES

- Guillemin R, Brazeau P, Böhlen P, Esch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982;218:585-7.
- Sassolas G, Chayvialle JA, Partensky C et al. Acromegaly, clinical expression of the production of growth hormone releasing factor in pancreatic tumors. *Ann Endocrinol (Paris)* 1983;44:347-54.
- Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour. *Nature* 1982;300:276-8.
- Garby L, Caron P, Claustrat F et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2093-104.
- Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM et al. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:796-803.
- Thorner MO, Frohman LA, Leong DA et al. Extrahypothalamic growth-hormone-releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:846-9.
- Losa M, Schopohl J, von Werder K. Ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone in man. *J Endocrinol Invest* 1993;16:69-81.
- Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev* 1988;9:357-73.
- Gola M, Doga M, Bonadonna S, Mazziotti G, Vescovi PP, Giustina A. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary* 2006;9:221-9.
- Van den Bruel A, Fevery J, Van Dorpe J, Hofland L, Bouillon R. Hormonal and volumetric long term control of a growth hormone-releasing hormone-producing carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3162-9.
- Barkan AL, Shenker Y, Grekin RJ, Vale WW. Acromegaly from ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a malignant carcinoid tumor. Successful treatment with long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *Cancer* 1988;61:221-6.
- Lefebvre S, De Paepe L, Abs R, Rahier J, Selvais P, Maitre D. Subcutaneous octreotide treatment of a growth hormone-releasing hormone-secreting bronchial carcinoid: superiority of continuous versus intermittent administration to control hormonal secretion. *Eur J Endocrinol* 1995;133:320-4.