



Discordance biologique et immunohistochimique de l'acromégalie lors de l'exploration d'une tumeur neuroendocrine hypophysaire

Biological and immunohistochemical discordance of acromegaly during investigation of a pituitary neuroendocrine tumor

Diallo Aminata¹, ACHO Jean Kévin², N'Guessan Yao Anselme¹, Danho Jocelyne¹, Lecadou Jocelyne¹, Koné Famoussa², Yao Assita¹, Attiegoua N'guessan Emma³, Fionko Yao Bernard⁴, Abodo Jacko¹, Haïdara Aderehime⁴

1. Service d'Endocrinologie-Diabétologie de l'Hôpital Militaire d'Abidjan, Abidjan, Côte d'Ivoire
2. Service de Médecine Interne – Centre Hospitalier Universitaire de Bouaké, Côte d'Ivoire
3. Unité d'Endocrinologie-Diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire
4. Service de Neurochirurgie du CHU de Bouaké, Bouaké, Côte d'Ivoire

Auteur correspondant : ACHO Jean Kévin / E-mail : jeankevinacho@gmail.com / Tél. : +2250758593792, +2250102443153

Résumé

Introduction : L'acromégalie est une maladie rare caractérisée par une hypersécrétion chronique d'hormone de croissance (GH). Le diagnostic repose sur les taux d'IGF-I et d'hormone de croissance (GH). L'IRM permet de confirmer la localisation hypophysaire de la tumeur. L'analyse immunohistochimique permet de déterminer le profil hormonal de la tumeur et d'orienter le choix thérapeutique. Nous rapportons ici le cas d'une patiente atteinte d'acromégalie dont l'immunohistochimie était discordante, observé dans un hôpital de Côte d'Ivoire.

Observation : La patiente, âgée de 66 ans, hypertendue, a été adressée pour un syndrome dysmorphique évoluant depuis huit ans. L'examen clinique a également révélé un syndrome tumoral hypophysaire. Les examens paracliniques ont montré un taux d'IGF-1 élevé à 597,1 ng/ml (normes : 32-226 ng/ml). L'examen des autres axes hypophysaires était normal. L'IRM hypophysaire a révélé un microadénome sans effet de masse chiasmatique. Le diagnostic de microadénome hypophysaire sécrétant de l'hormone de croissance a été posé. Après résection transphénoïdale de la tumeur, le taux d'IGF-1 a diminué de moitié, sans signe d'insuffisance hypophysaire. Cependant, l'immunohistochimie tumorale a révélé une tumeur neuroendocrine hypophysaire avec des récepteurs FSH/LH diffus marqués et des récepteurs ACTH diffus faiblement marqués. Ceci objective une discordance biologique et immunohistochimique. L'évolution s'est caractérisée par une régression du syndrome dysmorphique, une amélioration de la qualité de vie et une IRM de suivi normale.

Conclusion : L'expression immunohistochimique gonadotrope et corticotrope de cette tumeur hypophysaire, bien que silencieuse, est incompatible avec l'acromégalie manifeste occultée par l'immunohistochimie.

Mots clés : tumeur neuroendocrine hypophysaire, acromégalie, immunohistochimie.

Summary

Introduction: Acromegaly is a rare disease characterized by chronic hypersecretion of growth hormone (GH). Diagnosis is based on IGF-I and growth hormone (GH) levels. MRI confirms the pituitary location of the tumor. Immunohistochemical analysis determines the hormonal profile of the tumor and guides the choice of treatment. We report here a case of acromegaly with discordant immunohistochemistry, observed in a hospital in Ivory Coast.

Observation: The patient, aged 66, hypertensive, was referred for a dysmorphic syndrome that had been developing for eight years. Clinical examination also revealed a pituitary tumor syndrome. Laboratory tests showed an elevated IGF-1 level of 597.1 ng/mL (normal range: 32-226 ng/mL). Examination of the other pituitary axes was normal. Pituitary MRI revealed a microadenoma without chiasmal mass effect. A diagnosis of growth hormone-secreting pituitary microadenoma was established. Following transsphenoidal tumor resection, the IGF-1 level decreased by half, with no signs of pituitary insufficiency. However, tumor immunohistochemistry revealed a pituitary neuroendocrine tumor with diffuse FSH/LH receptors and diffusely weakly labeled ACTH receptors. This indicates a biological and immunohistochemical discrepancy. The outcome was characterized by regression of the dysmorphic syndrome, improved quality of life, and a normal follow-up MRI.

Conclusion: The gonadotropic and corticotropic immunohistochemical expression of this pituitary tumor, although silent, is incompatible with overt acromegaly which was masked by immunohistochemistry.

Keywords: pituitary neuroendocrine tumor, acromegaly, immunohistochemistry.



Introduction

L'acromégalie est une maladie rare (prévalence de 1 pour 10 000 en France jusqu'en 2020) caractérisée par une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH), dont 95% sont d'origine hypophysaire [1]. Le diagnostic est établi grâce à l'élévation du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), de la GH et à la présence de symptômes cliniques caractéristiques. L'immunohistochimie permet d'analyser la présence et l'expression des différentes hormones hypophysaires produites par les cellules tumorales, ce qui oriente le choix thérapeutique [2]. Nous examinerons le cas d'une patiente présentant des signes d'acromégalie confirmés par des examens biologiques, mais dont l'immunohistochimie est discordante.

Description du cas

Il s'agit d'une femme de 66 ans hypertendue, sous péridopril (5 mg) et amlodipine (10 mg), qui a subi une hystérectomie en 2015. Elle a été adressée pour explorer une dysmorphie associée à une altération chronique de son état général. L'examen clinique a révélé un syndrome dysmorphique évoluant depuis huit ans, un syndrome tumoral hypophysaire (baisse de l'acuité visuelle, scotomes, hémianopsie bitemporale et céphalées rétro-orbitaires chroniques permanentes) ainsi qu'une altération de son état général. Aucun syndrome de Cushing ni galactorrhée n'était présent. Le bilan biologique a révélé les résultats suivants :

- IGF-1 : 597,1 ng/ml ou 77,6 nmol/l (normes : 32-226 ng/ml) ;
- Prolactinémie : 28,96 ng/ml (normes : 0,7-19 ng/ml) ;
- Les autres paramètres étaient dans les limites de la normale (voir le tableau I).

Tableau I : Caractéristiques biologiques avant et après l'excision de la tumeur hypophysaire

Résultats	Normes	Avant l'opération	Jour 90 / postopératoire
IGF-1	32-226 ng/ml	597,1 ng/ml	293,10 ng/ml
GH	88,71 ng/ml	-	0,90 ng/ml
GH/HGPO	-	-	-
TSH	0,25-5 mUI /ml	1,68 mUI /ml	1,09 mUI /ml
FSH	17-95 mUI /ml	-	68,3 mUI /l
LH	8-33 mUI /ml	-	23,7 mUI /ml
Prolactine	0,7-19 ng/ml	28,96 ng/ml	
ACTH	7,2-63,3 pg /ml	47,2 pg /ml	
Niveau de cortisol à 8h du matin	60-285 ng/ml	270 ng/ml	181,50 ng/ml
Estradiol	<58 pg /ml	-	13,6 pg /ml
Phosphore	28-52 mg/l	42,6 mg/l	-
ALP	180-1200 UI/l	88 UI/l	-
Gamma GT	< 40 UI/L	29 UI/L	-
Glycémie à jeun	0,60-1,10 g/l	1,22 g/l	0,92 g/l
HbA1c	3,5-6,3 %	6,4 %	5,5 %

La glycémie à jeun était initialement de 1,22 g/l et l'HbA1c de 6,4%. L'imagerie hypophysaire (IRM) a révélé un microadénome de la selle turcique de 8 mm de diamètre sans compression du chiasma optique (figure 1).

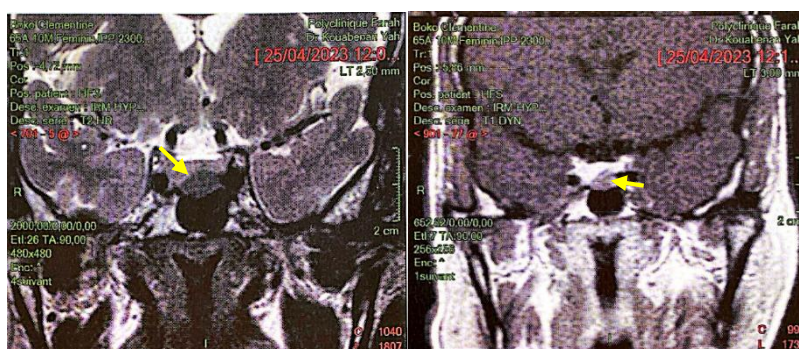


Figure 1 : IRM hypophysaire ; coupes coronales T1 et T2 montrant un microadénome de l'antéhypophyse sans élévation du dôme hypophysaire, ni extension au sinus caverneux ni au chiasma optique, et sans compression de la tige pituitaire. Les flèches indiquent la localisation de la lésion.

Le bilan des comorbidités a révélé une échographie cardiaque normale, une coloscopie ayant mis en évidence des diverticules coliques et une échographie thyroïdienne ayant révélé des nodules spongieux et kystiques bilatéraux, classant le patient comme TIRADS 2. Le diagnostic retenu est celui d'un microadénome hypophysaire sécrétant de l'hormone de croissance (GH), compliqué par un prédiabète et des diverticules coliques. Après l'exérèse tumorale par voie transphénoïdale, le taux

d'IGF-1 a diminué de moitié, la glycémie veineuse est passée à 0,92 g/l et aucun signe biologique d'insuffisance hypophysaire n'a été observé (voir le tableau I). L'examen histologique a révélé une tumeur neuroendocrine hypophysaire de grade 1 selon la classification de l'OMS. L'immunohistochimie a révélé la présence de multiples sécrétions hormonales, avec des récepteurs FSH/LH marqués et diffus, ainsi que des récepteurs ACTH faibles et diffus.



Figure 2 : IRM hypophysaire ; coupe sagittale dynamique T1 GADO montrant une formation arrondie de 8 mm sans élévation du dôme de la selle turcique. La flèche indique la localisation de la lésion.

Discussion

L'acromégalie est une maladie rare qui évolue souvent de manière insidieuse et est diagnostiquée à un stade avancé [3]. Les comorbidités observées chez notre patiente, tant métaboliques qu'organiques (atteinte colique), sont également décrites dans la littérature et présentent la particularité d'être présentes à un stade avancé lors du diagnostic d'acromégalie [3]. Depuis 2017, le Club international de pathologie hypophysaire a modifié la classification terminologique des « adénomes hypophysaires » pour désigner les tumeurs hypophysaires, les remplaçant par celle de « tumeurs neuroendocrines hypophysaires (PitNET) », mieux adaptée à leurs caractéristiques invasives, à leurs manifestations cliniques et à leur nature sécrétoire [4]. Certaines de ces tumeurs présentent des sécrétions multihormonales, objectivées non seulement par le dosage hormonal, mais surtout par immunohistochimie (IHC). À l'instar de nos observations, Yahi a démontré l'importance de l'IHC pour corriger le diagnostic des PitNET basé sur les données biologiques ou les résultats histologiques initiaux [5], [6]. Notre étude a mis en évidence, outre l'acromégalie clinique et biologique, un microadénome dont l'IHC a révélé une PitNET avec de multiples sécrétions hormonales, notamment des récepteurs aux gonadotrophines marqués et diffus, et des récepteurs aux corticotrophines faibles et diffus. Peu d'études rapportent la discordance clinique, biologique et anatomopathologique de l'acromégalie ; ceci rend difficile la classification de

notre cas dans le groupe histologique des adénomes hypophysaires [2]. Dans un premier temps, nous avons exclu une tumeur neuroendocrine ectopique, comme dans le cas d'Ashish Gupta [7], car, bien que nous n'ayons pas dosé la GHRH, nous avons écarté cette hypothèse en raison d'une imagerie thoracique normale et, surtout, de la régression des anomalies cliniques et biologiques après l'intervention chirurgicale. Dans un second temps, nous avons comparé les caractéristiques de nos résultats avec les données de la littérature. Premièrement, dans plusieurs cas de tumeurs neuroendocrines hypophysaires non fonctionnelles ou d'acromégalie, comme chez notre patiente, une hyperprolactinémie a été observée. Celle-ci était attribuée à la déconnexion de la tige pituitaire et le plus souvent à la taille importante de la tumeur, contrairement à notre cas [3], [8]. Deuxièmement, cette expression multiple des tumeurs neuroendocrines hypophysaires corticotropes a également été décrite. Mohib a par exemple mis en évidence une coloration positive (IHC) pour la GH (60%), la prolactine (40%), l'ACTH (20%) et la TSH (< 10%) dans un macroadénome hypophysaire, initialement asymptomatique sur les plans clinique et biologique, chez un patient de 16 ans [9]. Les tumeurs neuroendocrines hypophysaires gonadotropes, quant à elles, figurent parmi les tumeurs hypophysaires les plus rares et sont le plus souvent non sécrétantes, sans expression clinique ni biologique, avec une coloration antigénique positive pour la LH et/ou la FSH [8], [10]. Troisièmement,



les caractéristiques de notre cas ne sont pas totalement sans lien avec la description moléculaire des nouvelles classifications des tumeurs neuroendocrines hypophysaires (PitNET). En effet, selon la classification endocrinienne de l'OMS de 2022, il existe trois types de TNE exprimant plusieurs hormones hypophysaires et/ou, au niveau moléculaire, plusieurs facteurs de transcription, comme le montre l'immunohistochimie :

- Tumeurs matures multihormonales PIT1 (facteur homéodomaine spécifique de l'hypophyse 1)
- Tumeurs PIT1 immatures
- Un troisième type présentant des combinaisons inhabituelles d'hormones hypophysaires et/ou de facteurs de transcription.

Les données de notre patient sont similaires à celles des tumeurs « somatogonatotropes »/« multilignées » récemment décrites, présentant une coexpression de PIT1 et de SF1 (facteur stéroïdogénique 1) [11]. En effet, dans cette nouvelle description, l'étendue de l'immunohistochimie (IHC) pour l'hormone de croissance (GH), la prolactine et la thyrostimuline (TSH) a été mise en évidence (l'expression de PIT1 et de SF1 était variable), mais l'immunopositivité pour la FSH et/ou la LH était presque exclusivement limitée aux tumeurs co-exprimant ces gènes, les distinguant ainsi des tumeurs immatures de la lignée PIT1 [11]. Les différences avec notre cas concernent la petite taille de la tumeur, contrairement aux données de la littérature (100% de macroadénomes), la présence d'un marquage corticotrope en IHC et l'absence de marquage pour la GH (d'où la discordance clinico-biologique). Dans le même ordre d'idées, une nouvelle classification en huit groupes moléculaires distincts, fortement corrélée à la classification histologique classique tout en présentant des divergences notables, a été établie [2]. Cette dernière classification tient compte du statut mutationnel des gènes USP8 et GNAS (les deux principales mutations somatiques) retrouvées dans les PitNET. Dans cette classification, le cas de notre patiente est similaire au 3e sous-type de PitNET corticotropes, dits silencieux, composés de cellules présentant une transdifférenciation gonadotrope et corticotrope, comme l'indique la signature transcriptomique confirmée par l'immunohistochimie via la co-expression des marqueurs corticotropes (Tpit) et gonadotropes (GATA3). Quatrièmement, d'un point de vue hormonal et immunohistochimique, l'adénome hypophysaire de notre patiente est silencieux et non fonctionnel pour ce qui est de ses composantes corticotropes et gonadotropes, conformément aux classifications de la littérature [10]. Notre patiente

présentait effectivement une acromégalie clinique, confirmée par des analyses biologiques, bien que discordantes avec l'IHC. Cependant, plusieurs cas d'adénomes corticotropes cliniquement silencieux ont été rapportés, ayant secondairement évolué vers un hypercorticisme franc ou se manifestant par un hypercorticisme cyclique [10]. L'hypothèse d'une expression hormonale ultérieure en l'absence d'intervention chirurgicale chez notre patient ne doit donc pas être exclue.

Conclusion

L'expression de la gonadotrophine et de la corticotrophine dans ce cas, bien que silencieuse, est connue, mais elle est particulière de par son association avec une acromégalie bruyante mais occulte à l'IHC.

Contribution des auteurs et remerciements

- Conception de l'étude : Diallo Aminata,
- Revue de la littérature : Lecadou Jocelyne, Attiegoua Emma N'guessan, Fionko
- Description du cas : N'Guessan Yao Anselme, Danho Jocelyne
- Analyse des résultats et discussion : Acho Jean Kévin
- Montage: Yao Assita, Koné Famoussa,
- Supervision et validation : Abodo J ; Haïdara A

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Fauchier G, Laurent E, Cuzol F, Ducluzeau PH et Grammatico-Guillon L. L'acromégalie en France : épidémiologie de la dernière décennie via les bases nationales PMSI. *Rév Epidémiol Santé Publique* 2022 ; 70 : S31
2. Assié G, Villa C et Baussart B. Génétique moléculaire et nouvelle classification des adénomes hypophysaires. *Bull Acad Natl Méd* 2022 ; 206(7) : 831-6
3. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC et al. Difficultés liées au diagnostic et à la prise en charge de l'acromégalie : l'importance des comorbidités. *Pituitary* 2016 ; 19(4) : 448-57
4. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S et al. De l'adénome hypophysaire à la tumeur neuroendocrine hypophysaire (PitNET) : une proposition du Club international de pathologie hypophysaire. *Endocr Relat Cancer* 2017 ; 24(4) : C5-C8



5. Yahi A, Lachkhem A, Haffaf L, Yousfi Y, Belarbi M, Ourad M et al. Qu'apporte l'immunohistochimie à la prise en charge d'un éventuel astrocytome? *Ann Endocrinol* 2021 ; 82(5) : 291-2
6. Motaş OI, Motaş M, Gheorghiş an -Gălăţ eanu A, Păduraru D, Pintilie Dana G et Antoniu A. Immunocytochimie et microscopie électronique dans le diagnostic des tumeurs adénohypophysaires. *Morphologie* 2005 ; 89(287) : 179
7. Gupta A, Kasaliwal R, Das L, Sharma SK, Kaur V, Vasilievic A et al. Acromégalie ectopique avec hyperprolactinémie de niveau tumoral et apoplexie avec régression spectaculaire de l'hyperplasie hypophysaire. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024 ; 15 : 1473167
8. Laargane A, Moussaoui S et Belmejdoub G. Adénome hypophysaire mixte thyrotrope et gonadotrope silencieux : à propos d'un cas. *Ann Endocrinol* 2016 ; 77(4) : 348
9. Mohib A, Essafi MA, Aynaou H, Salhi H et El Ouahabi A. Un incidentalome hypophysaire cachant un adénome silencieux plurisécrétant. *Ann Endocrinol* 2023 ; 84(1) : 97
10. Raverot G, Assié G, Cotton F, Cogne M, Boulin A, Dherbomez M et al. Explorations et prise en charge des adénomes hypophysaires non fonctionnels Explorations biologiques et radiologiques, *Ann Endocrinol* 2015 ; 76(3) : 201-9
11. Kleinschmidt-DeMasters BK et Turin CG. Réévaluation des adénomes hypophysaires plurihormonaux/PitNET. *Am J Surg Pathol* 2024 ; 48(12) : 1600