

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Masse médiastinale antérieure chez une patiente acromégale

V. LARET (1), H. VALDES SOCIN (2), D. BETEA (2), M. RADERMECKER (3), A. STEVENAERT (4), A. BECKERS (5)

RÉSUMÉ : La découverte d'une masse médiastinale antérieure asymptomatique associée à une acromégalie pose un dilemme au clinicien. La première étape diagnostique consiste à vérifier si cette tumeur est responsable du syndrome dysmorphique afin de traiter correctement l'excès d'hormone de croissance. Ensuite, il est important de connaître la nature de cette masse, l'acromégalie favorisant ou s'associant parfois aux néoplasies. Nous décrivons un cas d'acromégalie survenue chez une femme de 44 ans, associée à une masse médiastinale antérieure. Nous rappelons également les différents diagnostics à évoquer en présence de celle-ci et présentons la littérature sur le sujet.

INTRODUCTION

L'acromégalie est caractérisée par une hyper-sécrétion chronique d'hormone de croissance dont les diverses étiologies sont envisagées dans le tableau I (1-7). Cette maladie est fréquemment diagnostiquée à l'âge adulte. Elle intéresse tous les systèmes et se caractérise par une hypertrophie des tissus mous ainsi que de divers organes comme la thyroïde et la prostate (8, 9).

Dans certains cas, elle est associée à diverses tumeurs, notamment à des polypes du côlon, voire des carcinomes coliques (10, 11), ou encore peut se présenter dans le cadre d'une "Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 - NEM1" (3). Nous décrivons un cas d'acromégalie survenue chez une femme de 44 ans, associée à une masse médiastinale antérieure. La difficulté du diagnostic différentiel, les risques potentiels ainsi que les thérapeutiques seront discutés.

TABLEAU I. ÉTIOLOGIES DE L'ACROMÉGALIE

Acromégalie sporadique :
-non syndromique (protéines Gs anormales dans 30% des cas), associée parfois à une hypersécrétion de PRL, TSH, sous unité alpha
-syndromique (Gs mutée) : McCune-Albright
-sécrétion ectopique de GHRH ou de GH
Acromégalie familiale
-NEM 1 : adénome hypophysaire (gène suppresseur de tumeur en 11q13) ou sécrétion ectopique de GHRH
-familiale (chromosome 11)
-complexe de Carney (CNC), gène suppresseur de tumeur PRKARIA sur 17q22-24
-neurofibromatose de type 1 (NF-1, association très rare)

- (1) Etudiante 4^e doctorat
(2) Assistant, (5) Professeur de Clinique, Université de Liège, Service d'Endocrinologie.
(3) Professeur de Clinique, Université de Liège, Service de Chirurgie cardiovasculaire.
(4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Neurochirurgie.

ANTERIOR MEDIASTINAL MASS IN PATIENT WITH ACROMEGALY
SUMMARY : The discovery of an anterior asymptomatic mediastinal mass with acromegaly creates a dilemma for the clinician. As acromegaly can be due to a pituitary tumor but also to an ectopic production of GHRH, the first diagnostic step consists of finding the etiology of the disease in order to use adequate treatment. This can be complicated by the fact that acromegaly can be associated with other tumors (for instance in MEN-1 disease and Carney Complex) and because chronic GH hypersecretion can stimulate tumor overgrowth and perhaps tumor formation. We describe the case of a 44-year-old acromegalic woman with an anterior mediastinal mass. We present the different diagnoses and a review of the literature.

KEYWORDS : Acromegaly - Anterior mediastinal mass - Thymus hyperplasia

HISTOIRE CLINIQUE

Une patiente de 44 ans est admise à l'hôpital en février 2000 pour mise au point d'une acromégalie. Ces dix dernières années, elle a pris dix kilos, les traits de son visage se sont épaissis, ses mains et ses pieds ont augmenté de volume comme l'attestent les changements de bague et de pointure de chaussure.

Elle se plaint de céphalées, de ronflements nocturnes, d'une baisse d'acuité visuelle, ainsi que de transpiration excessive, d'aménorrhée et de fatigue. Dans ses antécédents personnels, on retiendra essentiellement un syndrome de canal carpien bilatéral opéré en 1995. Elle ne fume pas.

La biologie montre une GH basale à 93 µg/l, non supprimée après une ingestion de 75 g de glucose *per os* (hyperglycémie provoquée orale) et s'élevant paradoxalement à 111 µg/l lors de l'administration de TRH. La prolactine est à 760 mU/l (normale < 600), ne réagit pas à l'hyperglycémie provoquée orale et s'élève à 1362 mU/l après TRH. Le bilan thyroïdien est normal (tableau II).

L'examen IRM de la région hypophysaire montre une lésion de 25 mm de diamètre avec extension suprasellaire, compression optochiasmatique et envahissement du sinus caverneux gauche, compatible avec un macroadénome (fig. 1). La radiographie du thorax montre une augmentation de densité au niveau du hile pulmonaire droit compatible avec un thymome (fig. 2). Cette nouvelle donnée fait envisager la possibilité soit d'une association de tumeurs dans le cadre d'une NEM-1 ou le CNC, soit éventuellement d'une sécrétion ectopique de GHRH ayant entraîné une hyperplasie hypophysaire.

TABLEAU II. EVOLUTION DE LA BIOLOGIE ET DE L'IMAGERIE HYPOPHYSAIRE AU COURS DU TEMPS

	Date	GH (ng/ml)	PRL (mU/l)*	IGF1 (ng/ml)**	IRM
Au diagnostic	15/2/2000	93	760		adénome de 25 mm
Sous somatuline (1 amp/10 j)	14/3/2000	14,8	499	647	
Sous somatuline (1 amp/10 j)	11/4/2000	24	538	1167	
Sous sostilar (depuis 25/5/2000)	13/6/2000	67	24	986	
Post-thymectomie (le 17/7/2000)	09/1/2001	30,6	24	1663	pas de réduction tumorale
Postadénomectomie (le 25/1/2001)	01/2/2001	7	75	837	résidu caverneux gauche

*/** Valeurs normales de PRL (<600 mU/l), IGF1 (<350 ng/ml)



Fig. 1. Résonance magnétique nucléaire hypophysaire démontrant une tumeur de 25 mm avec extension suprasellaire, compression optochiasmatique et invasion caverneuse gauche.

Plusieurs diagnostics différentiels de cette masse sont évoqués : ils sont résumés dans le tableau III. Le plus fréquent est celui de thymome.

Une mise au point complémentaire est décidée avant toute intervention sur l'hypophyse. La tomodensitométrie thoracique conclut à une masse de 30 sur 20 mm localisée en avant de l'aorte thoracique ascendante et infiltrant la fenêtre aortico-pulmonaire, pouvant correspondre à une masse ganglionnaire ou un thymome (fig. 3).

L'IRM médiastinale montre une formation tissulaire hypointense en pondération T1 sans rehaussement lors de l'injection de gadolinium dans le médiastin antéro-supérieur évoquant plutôt un thymome.

Une échographie, une scintigraphie thyroïdienne et un scanner cervical permettent d'exclure un goitre.

Un octréoscan (scintigraphie corporelle totale à l'¹¹¹In pentrétotide) et un ¹⁸Fdéoxyglucose PET-scan sont demandés. L'octréoscan est réa-

TABLEAU III. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES MASSES MÉDIASTINALES ANTÉRIEURES.

- tumeurs :
 - néoplasies thymiques.
 - lymphomes.
 - tumeurs à cellules germinales (tératomes, séminomes, tumeurs non séminomateuses).
 - carcinome (métastases)
 - tumeurs mésoenchymateuses (lipome,...).
 - tumeurs neuroendocrines.
- maladies infectieuses : tuberculose.
- maladies inflammatoires comme la sarcoïdose
- goitre plongeant.

lisé après arrêt du traitement par agonistes de la somatostatine, à la recherche d'une tumeur neuroendocrinienne. Seule, une hyperfixation hypophysaire est détectée.

Le ¹⁸Fdéoxyglucose PET-scan confirme une hyperactivité métabolique au sein de l'hypophyse, compatible avec un macroadénome. Une fixation plus faible est détectée au niveau thymique. Les concentrations en GHRH ne sont pas



Fig. 2. Radiographie de thorax de face démontrant un élargissement du médiastin moyen. Cette image a soulevé les différents diagnostics différentiels énoncés dans la discussion.

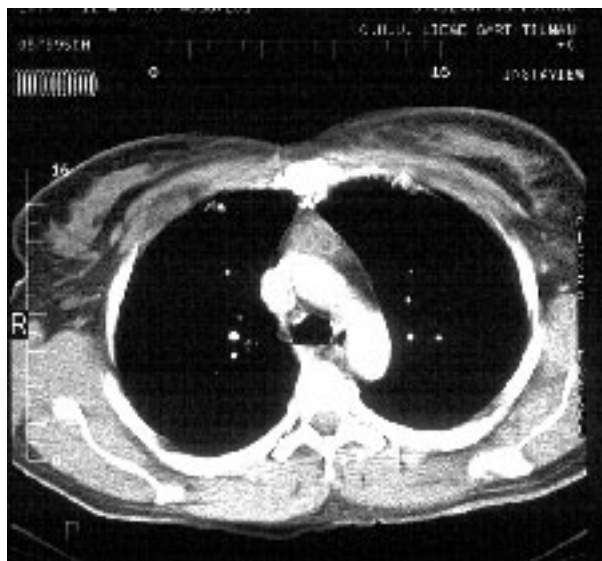


Fig. 3. Scan thoracique démontrant une masse dans le médiastin antérieur de 30 x 20 mm localisée en avant de l'aorte ascendante et infiltrant la fenêtre aortico-pulmonaire. Voir tableau III pour diagnostics différentiels.

déTECTABLES. Devant l'impossibilité d'exclure un thymome par les méthodes complémentaires et vu la taille de la lésion, dépassant largement celle d'un thymus adulte, une résection est décidée.

L'exérèse de la masse est réalisée et l'anatomopathologie met en évidence une hyperplasie thymique (volume 9x6x2cm représentant une masse de plus ou moins 130 g) d'architecture normale avec un tissu lymphoïde (essentiellement des lymphocytes T) et des corps de Hassal.

Un traitement médicamenteux par lanréotide (Somatuline®) (une injection im tous les dix jours) est instauré dès février 2000, suivi par de la cabergoline (Sostilar®) (0,5 mg x 3/sem) en mai 2000 et enfin, par une association octréotide (Sandostatine®) (trois injections sc par jour) - cabergoline, qui ne modifiera pas les taux d'IGF1 de façon suffisante comme le montre le tableau II.

Les concentrations en GHRH étant indétectables et les taux en GH restant aussi élevés, une adénomectomie sélective hypophysaire est réalisée. L'anatomopathologie confirme un adénome immunomarquant pour GH dans 90 % des cellules et pour PRL dans moins de 1 %.

L'évaluation postopératoire montre une amélioration de l'état général de la patiente. Le caractère envahissant de l'adénome explique la persistance d'une sécrétion exagérée de GH. Aujourd'hui se discute une radiothérapie complémentaire. En attendant, la patiente est traitée par lanréotide et cabergoline.

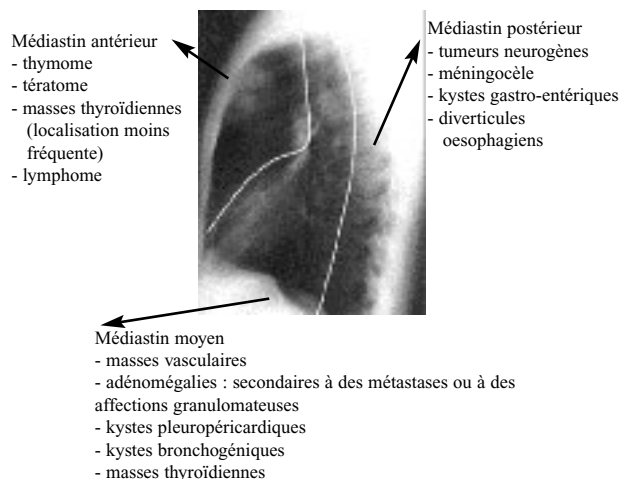


Fig. 4. Lésions les plus fréquentes des médiastins antérieur, postérieur et médian.

DISCUSSION

La découverte d'une masse médiastinale antérieure nécessite de rechercher impérativement la nature de la masse. Chez une patiente acromégale, le clinicien devra tenir compte de la possibilité d'une source de sécrétion ectopique de GHRH ou de GH pouvant contribuer à l'acromégalie.

Les diagnostics différentiels de masse médiastinale antérieure dans la population générale sont résumés dans le tableau III. Parmi celle-ci, le thymome représente chez l'adulte une cause fréquente, affectant autant l'homme que la femme (12-14). Dans une série de 200 thymomes opérés, ce dernier se révèle asymptomatique dans 50 % des cas et est découvert lors de la réalisation d'une radiographie de thorax de routine. Dans l'autre moitié des cas, les patients peuvent présenter des symptômes de myasthénie grave, plus rarement une dyspnée par compression des structures avoisinantes ou une douleur (13).

Etant donné le rôle du thymus dans l'immunité, le thymome peut s'associer à d'autres maladies systémiques telles que :

- lupus, polymyosite, colite ulcéreuse, arthrite rhumatoïde, sarcoïdose, sclérodémie
- endocrinopathies autoimmunes : thyroïdite, maladie de Basedow, maladie d'Addison (6)
- hypogammaglobulinémie, souvent associée à des infections bactériennes répétées.

Le nombre de cellules T et l'immunité cellulaire sont généralement normaux, mais ces patients ont un déficit en lymphocytes B et en cellules pré B dans la moëlle.

On retrouve plus rarement, parmi les causes de masse médiastinale antérieure, les goîtres

plongeants (ils sont le plus souvent en position médiane) (fig. 3 et 4), les carcinomes thymiques, les thymolipomes, les carcinoïdes (actuellement nommés tumeurs neuroendocrines) et les lymphomes thymiques. Mis à part le goitre et les thymolipomes, ces tumeurs peuvent être associées à une sécrétion ectopique (15-17). On a décrit des cas d'acromégalie et de syndrome de Cushing dus à une production ectopique de GHRH et ACTH par une tumeur carcinoïde thymique (16, 17).

Par ailleurs, les carcinoïdes, peuvent être associés à l'acromégalie dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (18). Ces tumeurs carcinoïdes possèdent fréquemment des récepteurs à la somatostatine, d'où l'intérêt diagnostique de l'octréoscan et du traitement par analogues de la somatostatine pour contrôler la sécrétion hormonale ectopique.

Dans le cas rapporté, les résultats négatifs de l'octréoscan, l'absence de réponse significative aux analogues de la somatostatine et les taux non dosables de GHRH permettent d'exclure un carcinoïde sécréteur de GHRH.

L'hormone de croissance et la prolactine sont sécrétées par les lymphocytes. Récemment, le cas d'un lymphome producteur de GH responsable d'une acromégalie a été décrit. Le traitement de ce lymphome entraîna la rémission de l'acromégalie (5). Un autre cas de lymphome non Hodgkinien a été rapporté, cette fois-ci responsable d'une production de prolactine ectopique chez un enfant (19).

Dans le cas de notre patiente, le PET-scan montre une faible fixation métabolique alors que les lymphomes, les processus infectieux ou néoplasiques sont habituellement hypercaptants, traduisant une forte activité métabolique. Par ailleurs, l'état clinique et la biologie ne plaident pas pour une étiologie infectieuse (tuberculose) ou inflammatoire (sarcoïdose).

Cependant, le scanner montrant une masse de 30 x 20 mm, l'exérèse est décidée. Aucune amélioration de l'hypersécrétion somatotrope ou du volume tumoral ne suit l'opération, ce qui permet d'exclure définitivement une sécrétion ectopique en GHRH. L'anatomopathologie met en évidence une hyperplasie thymique.

Le thymus est un organe lymphoïde primaire, dans le médiastin antérieur, responsable de la production de lymphocytes T. Chez l'embryon, le thymus dérive de bourgeons épithéliaux de l'aile ventrale du troisième arc branchial. Ils fusionnent sur la ligne médiane pour former un organe unique qui comporte deux lobes. L'épithélium se développe en formant une structure

spongieuse qui sera colonisée par des lymphocytes. A la naissance, le thymus pèse 10 à 35 grammes et continue à croître jusqu'à la puberté où il atteint son poids maximal de 20 à 50 grammes. Après il involue progressivement pour atteindre un poids de 5 à 15 grammes. Cette involution est accompagnée d'un remplacement du parenchyme thymique par du tissu fibreux.

Le cas de notre patiente est donc inhabituel chez un adulte. S'il est vrai que l'acromégalie est reconnue comme une maladie favorisant la viscéromégalie avec l'augmentation du volume des poumons, intestins, estomac, reins, thyroïde, coeur et glandes salivaires, par contre l'hyperplasie du thymus chez l'adulte acromégale n'a été signalée qu'une seule fois dans la littérature par Bazzoni et coll. en 1990 (23) chez une femme de 23 ans. Une sécrétion ectopique de GHRH a été formellement exclue chez cette patiente, à partir de la recherche de l'expression de GHRH dans le tissu thymique. Celui-ci pesait 40 g, un poids supérieur à la normale mais inférieur aux hyperplasies thymiques massives qui font habituellement plus de 100 g.

Dans le passé, un lien possible entre diverses situations endocriniennes et le thymus a été recherché. Ainsi, en 1970, une étude anatomopathologique (24) est réalisée sur le thymus de 10 patients acromégales non irradiés, 7 patients avec syndrome de Cushing et 51 patients avec diabète de type 1 et 2, comparés à un groupe contrôle de 27 patients appariés pour l'âge (24). Les auteurs ne retrouvent pas de thymome chez les patients avec maladie de Cushing, bien que quelques rapports isolés le signalent dans la littérature. Par contre, la densité de corpuscules de Hassal (unité fonctionnelle du thymus) et leur taille étaient significativement augmentées chez les acromégales et les diabétiques, sans que des différences macroscopiques significatives aient pu être observées par rapport à la normale.

Des études plus récentes (20-22) signalent que les thymocytes et les cellules épithéliales thymiques (TEC) expriment des récepteurs à la GH et la PRL hypophysaires. Ces hormones favorisent la sécrétion de thymuline par les TEC, hormone impliquée dans la prolifération des cellules thymiques. Les auteurs ont décrit chez les patients avec acromégalie active, des taux de thymuline augmentés. Ils sont, par contre, diminués chez le sujet GH-déficient, mais augmentent après une seule administration de GH exogène. La proportion de cellules thymiques et de TEC interagissant avec GH diminue avec l'âge, ce qui expliquerait partiellement l'involution physiologique du thymus chez l'adulte.

Les effets de la GH semblent être médiés par IGF1 car ils peuvent être abolis par des anticorps anti-IGF1 ou anti-récepteur à IGF1. La PRL et la GH favoriseraient la prolifération des TEC, mais aussi la différenciation des thymocytes. Il a aussi été montré que les thymocytes et les TEC seraient capables de produire PRL, GH, IGF1 et d'exprimer des récepteurs à IGF1. Il en résulte que le thymus peut subir des interactions avec la PRL et la GH hypophysaires. L'hypertrophie observée dans notre cas pourrait donc être une conséquence de l'hypersécrétion chronique de GH.

CONCLUSION

L'acromégalie est un syndrome d'hypersécrétion tumorale d'hormone de croissance pouvant présenter des étiologies variées que le clinicien doit connaître et rechercher quand le tableau est atypique. La présence d'une masse médiastinale nécessite toujours une mise au point étiologique car les probabilités de néoplasie sont non négligeables.

L'hyperplasie thymique chez un adulte est exceptionnelle et les données actuelles en recommandent l'exérèse. Le diagnostic est radiologique et est confirmé par l'anatomopathologie. Chez cette patiente, comme dans le cas décrit par Bazzoni et coll. (23), l'exposition prolongée à un excès d'hormone de croissance est mise en cause pour justifier la non involution du thymus et son hyperplasie.

Cette association a été insuffisamment étudiée et les données sont rares : elle constitue un parfait leurre diagnostique dans le cadre d'une masse médiastinale de découverte fortuite.

RÉFÉRENCES

- Verloes A, Stevenaert A, Beckers A, et al.— Familial Acromegaly: case report and review of the literature. *Pituitary*, 1999, **1**, 273-277.
- Poncin J, Stevenaert A, Beckers A.— Somatic MEN 1 gene mutation does not contribute significantly to sporadic pituitary tumorigenesis. *Eur J Endocrinol*, 1999, **140**, 573-576.
- Betea D, Valdes-Socin H, Beckers A.— Pathologie hypophysaire et NEM 1. *Ann Endocrinol*, 2000, **31**, 214-223.
- Abs R, Beckers A, Van de Vyver FL, et al.— Acromegaly multinodular goiter and silent polyostotic fibrous dysplasia : a variant of the Mc Cune Albright syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1990, **13**, 671-675.
- Beusclein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, et al.— Acromegaly and lymphoma. *N Engl J Med*, 2000
- Harrison 13 édition-Gilbert H. Daniels/ Joseph B.Martin.— "Regulation neuroendocrinienne et pathologie antéhypophysaire et hypothalamique. IS Sebacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper Ed, 1995.
- Beckers A.— *Pituitary adenomas*. CD-Rom GraphMed, 2002.
- Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, et al.— Goiter associated with acromegaly. *Thyroid*, 1999, **9**, 791-796.
- Colao A, Mazullo P, Spiezia S, et al.— Effects of two years of GH and IGF 1 suppression on prostate diseases in acromegalic patient. *JCEM*, 2000, **85**, 3754-3761.
- Jenkis PJ, Frajese V, Jones AM, et al.— IGF 1 and the development of colorectal neoplasia in Acromegaly. *JCEM*, 2000, **85**, 3218-3221.
- Scialpi C, Moxa S, Malaguti A, et al.— Acromegaly and intestinal neoplasm. *Minerva Endocrinol*, 1999, **24**, 123-127.
- De Vita VT, Hellman Jr S, Rosenberg SA.— *Cancer principles E Practice of oncology*. 5th edition 1997.
- Verley JM, Hollman KH.— Thymoma : a comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer*, 1985, **55**, 1074-1086.
- Park HS, Shin DM, Lee JS, et al.— Thymoma : a retrospective study of 87 cases. *Cancer*, 1994, **73**, 2491-2498.
- Steven A, Leveston DW, McKeel PJ, et al.— Acromegaly and Cushing's syndrome associated with foregut carcinoid tumor. *JCEM*, 1981, **53**, 682.
- Shalet SM, Beardwell CG, MacFarlane IA, et al.— Acromegaly due to production of a growth hormone releasing factor by a bronchial carcinoid tumour. *Clin Endocrinol*, 1979, **10**, 61-67.
- Jansson JO, Svensson J, Bengtsson BA, et al.— "Acromegaly and Cushing's syndrome due to ectopic production of GHRH and ACTH by a thymic carcinoid tumour. *Clin Endocrinol*, 1998, **48**, 243-250.
- Huruai S, Hamaoka Y, Mitsui N, et al.— Thymic carcinoids in MEN 1. *Jpn J Thorax Cardiovasc Surg*, 2001, **49**, 525-527.
- Arbaiza D, Noriega K, Marcial J.— Ectopic production of prolactin in an infant with non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol*, 1999, **32**, 311-312.
- Timsit J, Savino W, Safieh B, et al.— Growth hormone and IGF1 stimulate hormonal function and proliferation of thymic epithelial cells. *JCEM*, 1992, **75**, 183-188.
- De Mello-Coelho V, Savino W, Postel-Vinay M-C, Dardenne M.— Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. *Dev Immunol*, 1998, **6**, 317-323.
- De Mello-Coelho V, Gagnerault M-C, Souberbielle J-C, et al.— Growth hormone and its receptor are expressed in human thymic cells. *Endocrinology*, 1998, **139**, 3837-3842.
- Bazzoni N, Ambrosi B, Arosio M, et al.— Acromegaly and thymic hyperplasia : a case report. *J Endocrinol Invest*, 1990, **13**, 931-935.
- Souadjan JV, Molnar GD, Silverstein MN, Titus JL.— Morphologic studies of the thymus in Acromegaly, Diabetes Mellitus, and Cushing's syndrome. *Metabolism*, 1970, **19**, 401-405.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : albert.beckers@chu.ulg.ac.be