

Une hyperparathyroïdie peut en cacher une autre !

S. Grunenwald^a (Dr), G. Dorr^b (Dr), C. Mouly^a (Dr), C. Couteau^c (Dr), D. Vezzosi^a (Dr), A. Bennet^a (Dr), P. Caron^a (Pr)

^a Service d'Endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Larrey, Toulouse ^b Néphrologie, CHU Rangueil, Toulouse ^c Cancérologie, IUCT, Rangueil-Larrey, Toulouse

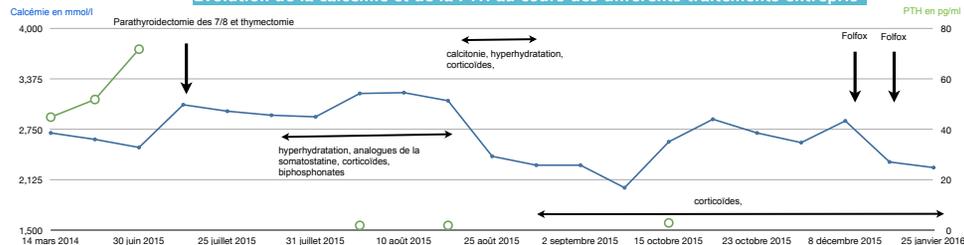
INTRODUCTION

L'hypercalcémie chez les patients suivis pour une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est le plus souvent secondaire à une hyperparathyroïdie primaire. Chez de rares patients, le diagnostic étiologique peut s'avérer plus complexe.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 51 ans présentant une NEM1, diagnostiquée dans le cadre d'un dépistage familial, avec atteintes hypophysaire (microadénome mixte GH/PRL), pancréatique (lésion corporéo-caudale de 15 mm sans hypersécrétion) et une hyperparathyroïdie primaire : calcémie 2,65 mmol/l, PTH 38 pg/ml (normales: 15-85) compliquée d'ostéoporose, a été suivie pendant 2 ans. La réévaluation révèle une discrète augmentation de taille de la lésion pancréatique, l'apparition d'un ganglion rétro-pancréatique et de lésions hépatiques infracentimétriques d'allure secondaire. La calcémie s'élève brutalement à 4,6 mmol/l avec une PTH à 72 pg/ml, responsable d'une pancréatite aiguë et d'une insuffisance rénale définitive par nécrose tubulaire aiguë. Une parathyroïdectomie des 7/8e permet l'exérèse de parathyroïdes hyperplasiques mais la calcémie reste élevée à 3,2 mmol/l avec une PTH indosable et le diagnostic de sécrétion paranéoplasique de PTHrp est confirmé : PTHrp 43,3 pg/ml (N<13). Des traitements par hyperhydratation, bifosphonates, corticoïdes, et analogue de la somatostatine s'avèrent inefficaces ou mal tolérés et la calcémie sera finalement contrôlée par la calcitonine. Une chimio-embolisation des métastases hépatiques est envisagée mais l'état rénal et clinique de la patiente ne permet pas sa réalisation. La patiente décèdera quelques mois plus tard de l'évolution de sa tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique malgré la mise en route d'une chimiothérapie par Folfox.

Evolution de la calcémie et de la PTH au cours des différents traitements entrepris



DISCUSSION

Chez les patients suivis pour une tumeur pancréatique neuro-endocrine, une hypercalcémie est le plus souvent secondaire à une hyperparathyroïdie primaire dans le cadre d'une NEM1, des métastases osseuses ou une sécrétion de VIP. Dans de rares cas elle peut être secondaire à une hyperparathyroïdie paranéoplasique par sécrétion de PTHrP comme décrit pour la première fois en 1990¹. Depuis, plusieurs séries ont été rapportées^{2,3} le plus souvent chez des patients présentant des métastases hépatiques. L'hypercalcémie peut être difficile à contrôler et plusieurs traitements sont proposés dans la littérature: hyperhydratation, bifosphonates, chimio-embolisation, alcoolisation ou exérèse chirurgicale des métastases hépatiques, corticoïdes, calcitonine, denosumab⁴, analogue de la somatostatine, radiothérapie interne vectorisée (177-Lu Octrotate⁵). L'hyperhydratation, les bifosphonates et la chimio-embolisation permettent un contrôle à court terme de l'hypercalcémie; des résultats à long terme ont été observés avec la radiothérapie interne vectorisée avec des analogues de la somatostatine. Enfin des cas cliniques isolés rapportant des réponses avec des thérapies ciblées³ (sunitinib) et des immuno-thérapie anti PTH⁶ ont été publiés.

La présence concomitante d'une hyperparathyroïdie primaire et paranéoplasique n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée. En revanche des tumeurs avec sécrétions combinées de PTH ectopique et PTHrP ont été décrites^{7,8}.

CONCLUSION

Les observations d'hypersécrétion de PTHrp associée aux tumeurs neuro-endocrines sont rares et exclusivement rapportées pour des tumeurs métastatiques. L'hypercalcémie est difficilement contrôlable et associée à une mortalité importante. Les traitements les plus efficaces seraient l'hyperhydratation, les analogues de la somatostatine, les bifosphonates et la radiothérapie interne vectorisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BMJ. 1990 May 19;300(6735):1314-5. Treatment of a malignant pancreatic endocrine tumour secreting parathyroid hormone related protein. Wynick and co
2. Neuroendocrinology. 2009;89(1):48-55. Parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumours: case series and literature review. Srinivasan and co
3. Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):1066-9. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) secretion by gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): clinical features, diagnosis, management, and follow-up. Kamp and co
4. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Dec;81(6):940-2. Protracted hypocalcaemia following a single dose of denosumab in humoral hypercalcaemia of malignancy due to PTHrP-secreting neuroendocrine tumour. Teng J
5. Clin Nucl Med. 2015 Sep;40(9):e448-50. Reversal of Severe and Refractory Humoral Hypercalcaemia With 177Lu-Octreotate Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumor of the Pancreas. Iluta IA1 and co
6. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3413-20. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. Beta D
7. Metabolism. 2002 Jul;51(7):871-5. Lung cancer associated with hypercalcaemia induced by concurrently elevated parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein levels. Uchimura K
8. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1986;408(5):497-503. Pancreatic endocrine carcinoma with ectopic PTH-production and paraneoplastic hypercalcaemia. Arps H