

Hypophysite chez un patient traité par Duvelisib pour une leucémie lymphoïde chronique -

A propos d'un cas clinique

L. Orioli^a (Dr), K. Sarti^a (Dr), E. Van Den Neste^b (Pr), D. Maiter^a (Pr)

^a Cliniques Universitaires Saint Luc - Service d'endocrinologie et nutrition, Bruxelles, BELGIQUE ; ^b Cliniques Universitaires Saint Luc - Service d'hématologie, Bruxelles, BELGIQUE

Nous décrivons le cas d'un patient âgé de 67 ans, atteint d'une leucémie lymphoïde chronique et traité depuis 6 mois par Duvelisib lorsqu'il présente une altération sévère de l'état général avec céphalées, hyponatrémie et hypoglycémie.

Diagnostic

Le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire complète est posé sur base du bilan hormonal (Tableau 1).

L'IRM montre un élargissement ainsi qu'un rehaussement homogènes de l'hypophyse compatibles avec une hypophysite (Fig.1a).

Le PET-CT montre des adénopathies multiples, une hypophyse hypermétabolique, mais pas d'argument pour un syndrome de Richter.



Fig 1. IRM de l'hypophyse en coupe coronale T1-Gadolinium au diagnostic de l'insuffisance antéhypophysaire (a), montrant un élargissement symétrique et homogène de l'hypophyse avec rehaussement à l'injection de gadolinium compatible avec une hypophysite. Evolution à 3 mois (b) et à 6 mois (c) de l'interruption du traitement par Duvelisib, montrant une résolution complète des anomalies hypophysaires.

Traitement

Le Duvelisib est immédiatement interrompu.

De l'hydrocortisone (100 mg/12h en IV puis 20 mg/jour en prise orale) et de la L-Thyroxine (100µg/jour) sont instaurées.

De l'ibrutinib est prescrit 3 semaines plus tard comme nouvelle ligne de traitement de la leucémie.

Evolution

L'état clinique s'améliore rapidement sous hydrocortisone et hormones thyroïdiennes.

Un mois après l'interruption du Duvelisib, la récupération de la fonction hypophysaire est partielle (Tableau 1). A 6 mois, le bilan hormonal ainsi que l'IRM sont complètement normalisés (Tableau 1, Fig.1c).

Discussion médico-chirurgicale

Malgré l'absence de confirmation histologique, le diagnostic d'hypophysite induite par le Duvelisib est fortement suggéré par la chronologie, l'atteinte sélective de l'antéhypophyse, l'aspect typique en IRM et l'amélioration rapide des anomalies endocriniennes suite à l'interruption du Duvelisib.

Exceptionnellement décrite, une infiltration de l'hypophyse par des cellules leucémiques ne peut être formellement exclue [1]. Cependant, elle présente un aspect plus hétérogène en IRM, implique l'hypothalamus et/ou les méninges et n'est pas si rapidement réversible même après administration d'hydrocortisone.

Tableau 1. Evolution de la natrémie, des globules blancs, des lymphocytes et des paramètres hormonaux au cours du temps

	Valeurs normales	25/03/2016	27/04/2016	21/09/2016
Sodium (mmol/L)	135-145	127	140	144
Globules blancs (x10 ³ /µl)	4.0-10.0	94.5	201.2	6.1
Lymphocytes (x10 ³ /µl)	0.8-5.0	78.5	197.5	3.5
Cortisol (nmol/L)	150-500	55	341 ^a	218 ^a
T4 libre (pmol/L)	12.0-22.0	5.2	18.5	18.0 ^b
TSH (mU/ml)	0.27-4.00	0.88	1.51	2.75 ^b
IGF-1 (µg/L)	81-225	51	191	122
Testostérone (nmol/L)	9.5-28.0	0.025	8.00	12.1

Le Duvelisib est interrompu le 25/03/2016 et l'ibrutinib est initié le 14/04/2016.

^a Valeurs obtenues sans prise d'Hydrocortisone

^b Valeurs obtenues sans prise de L-Thyroxine

Discussion et conclusions

Nous décrivons le premier cas d'hypophysite induite par le Duvelisib, un inhibiteur de la phosphatidyl-inositol 3-kinase, récemment proposé dans le traitement de la LLC [2]. Des effets secondaires endocriniens ont été rapportés impliquant la thyroïde, les gonades et les glandes surrénales [3]. A notre connaissance, aucun cas d'hypophysite n'a été rapporté contrairement à d'autres inhibiteurs des points de contrôles immunitaires [4].

1. Fain J et al. (1992) chronic lymphocytic leukemia presenting as a pituitary mass lesion. can j neurol sci 19:239-242. 2. Owen c et al. (2015) novel therapies for chronic lymphocytic leukemia: a canadian perspective. clin lymphoma myeloma leuk 15:627-634. 3. Lodish M et al. (2010) endocrine side effects of broadacting kinase inhibitors. endocr relat cancer 17:233-244 4. Joshi M et al. (2016) immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. clin endocrinol 85: 331-339.