

AUGMENTATION DE VOLUME DES CRANIOPHARYNGIOMES SOUS ESTROGENES ET/OU HORMONE DE CROISSANCE ROLE DES RECEPTEURS HORMONAUX OU SIMPLE COÏNCIDENCE ?

DEGHIMA S., ZELLAGUI H., CHENTLI F.

Service d'Endocrinologie et Métabolisme

CHU Bab El Oued, Alger, Algérie.

RÉSUMÉ : Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale histologiquement bénigne, mais grave par son retentissement locorégional. Sur le plan endocrinien il se traduit par un hypopituitarisme plus ou moins complet nécessitant un traitement substitutif. Si la substitution des axes corticotrope et thyroïdienne ne posent aucun problème, la substitution des déficits somatotrope et gonadotrope est des plus problématique en raison du risque d'augmentation du volume ou de récurrence tumorale, même s'il est admis que les lésions calcifiées et peu évolutives peuvent l'être sans grand risque. Nous rapporterons 03 observations concernant des patientes âgées 21, 22 et 23 ans ayant reçu un traitement à visée gonadique et/ou pour leur déficit en hormone de croissance et dont leur craniopharyngiome a augmenté de volume avec des signes d'hypertension intra-crânienne dans 2 cas malgré le caractère apparemment non évolutif de leurs tumeurs avant la substitution gonadique. Les 3 observations seront présentées avec iconographie et discussion sur le rôle éventuel des récepteurs aux hormones sexuelles et/ou à l'hormone de croissance dont la présence a été démontré tant au plan expérimental qu'au sein des craniopharyngiomes humains.

Mots clés : *Craniopharyngiomes, Augmentation de volume, Traitement par hormone de croissance et/ou Œstrogènes.*

ABSTRACT: Craniopharyngiomas are rare embryonic tumours with low grade of malignancy that arise in supra-or intra-sellar area with severe ophthalmological, neurological and endocrine damages. Among pituitary deficits, somatotrop and gonadotrop deficiencies are the most challenging because of a potential increased risk of tumour growth and recurrence. While data exist to suggest that growth hormone (GH) treatment is safe, very little is known about sex hormones replacement on tumour growth. Our aim is to report 3 cases with tumour increase under GH and/or oestrogen (E2) therapy. The three patients, aged 21, 22 and 23, were studied for severe short stature related to calcified (n=1) or apparently stable (for more than 2 years) craniopharyngiomas with somatotroph and gonadotroph deficiencies. After 4 months to 1 year GH (n=2) and/or E2 replacement (n=3), there was an increase in the pituitary tumours' size with signs of intracranial hypertension in 2 cases. Conclusion : In our 3 craniopharyngiomas that were either totally calcified or stable before substitution, the tumour increase seemed to be the result of GH and/or E2 substitution. But, as the spontaneous evolution of these tumours is unpredictable, we could not exclude a mere coincidence.

Key words : *Craniopharyngiomas, Tumour increase, Growth hormone, and/or Œstrogen substitution.*

INTRODUCTION

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale histologiquement bénigne, mais grave par son retentissement locorégional. Sur le plan endocrinien il se traduit par un hypopituitarisme plus ou moins complet nécessitant un traitement substitutif.

Si la substitution des axes corticotrope et thyroïdienne ne pose aucun problème, la substitution des déficits somatotrope et gonadotrope est des plus problématique en raison du risque d'augmentation du

volume ou de récurrence tumorale, même s'il est admis que les lésions calcifiées ou peu évolutives peuvent l'être sans grand risque.

Nous rapportons 03 observations où le craniopharyngiome a augmenté de taille sous estrogènes et/ou hormone de croissance. Les 03 observations seront présentées avec iconographie et discussion sur l'éventuel rôle des récepteurs aux hormones sexuelles dont la présence a été démontrée au sein de certains craniopharyngiomes humains.

OBSERVATIONS

Il s'agit de trois patientes âgées de 21, 22 et 23 ans, porteuses de craniopharyngiome avec déficit gonadique. Le traitement substitutif par estrogènes a été suivi d'une augmentation de la taille des processus avec des signes d'hypertension intra crânienne dans 02 cas, malgré le caractère apparemment non évolutif de leurs tumeurs avant substitution. Mais étant donné l'évolution capricieuse de ces tumeurs embryonnaires, il devient légitime de se demander s'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence.

CAS N° 1 :

C'est une jeune femme âgée de 22 ans, sans antécédents familiaux, qui présente un craniopharyngiome diagnostiqué à l'âge de 12 ans, en 2001, lors de l'exploration d'un nanisme harmonieux estimé à moins 4 DS/moyenne. A l'époque l'examen tomodensitométrique objectiva un processus intra sellaire totalement calcifié de 45 mm de hauteur, de 17 mm de diamètre transversal et de 15 mm de diamètre antéro-

postérieur, évoquant un craniopharyngiome ou une lithiase sellaire avec insuffisance anté hypophysaire somato-thyreogonadotrope, mais sans retentissement visuel. Du fait du caractère totalement calcifié la chirurgie avait été refusée. Elle avait alors bénéficié d'un traitement par la Levothyroxine et d'un suivi radiologique régulier par des IRM. A l'âge de 15 ans (2004) l'hormone de croissance (GH biosynthétique) lui a été prescrite. Un an après, le traitement est arrêté car l'IRM avait révélé une transformation de l'aspect de la tumeur, avec une triple composante et une discrète augmentation de la taille, qui est restée stable après arrêt de la GH. A l'âge de 17 ans du fait d'un retentissement psychologique important de l'impubérisme un traitement œstrogénique est introduit. Ce dernier a été suivi d'une augmentation rapide et importante de la taille du processus (Fig.1) après seulement 4 mois de traitement, avec hydrocéphalie et hypertension intra crânienne ayant nécessité une dérivation ventriculo-péritonéale.

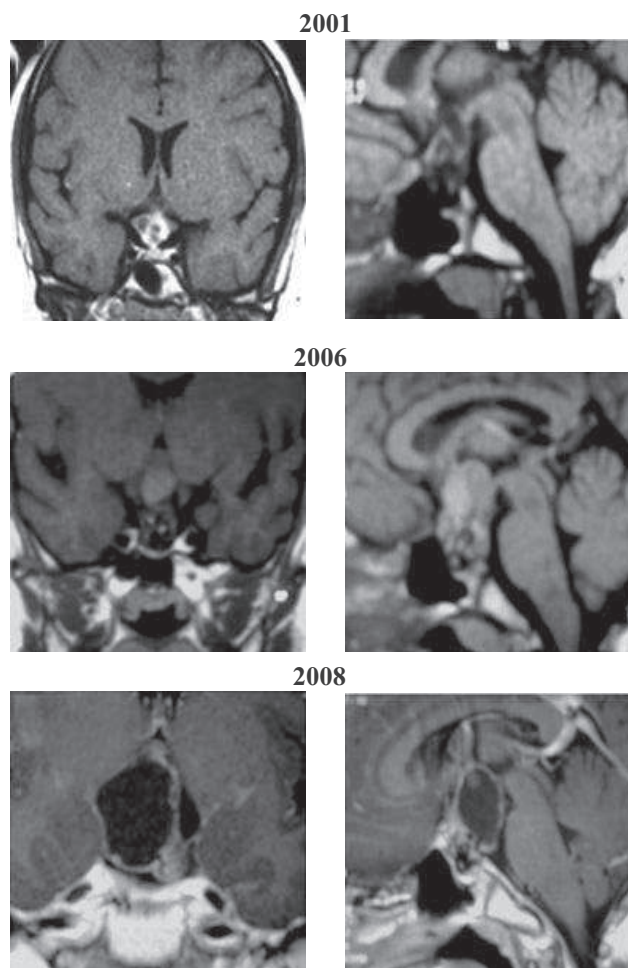


Fig. 1: IRM successives en coupes coronales et sagittales :

- En 2001 : Masse mesurant 30x17x22mm.
- En 2006 : Sous GH, augmentation de la taille au dépend de la partie charnue
- En 2008, sous estrogènes, il y a eu élargissement du processus (45x30x25mm) et kystisation.

CAS N°2 :

Patiente âgée de 23 ans présentant un craniopharyngiome diagnostiqué à l'âge de 18 ans, lors de l'exploration d'un syndrome tumoral associé à un retard staturo-pondéral et impubérisme, avec à l'IRM initiale un processus intra et supra sella mesurant 28 x 20 x 20 mm. L'examen ophtalmologique avait retrouvé une baisse de l'acuité visuelle à droite à 1/10 avec une vision correcte 10/10 à gauche, sans anomalie du champ visuel et du fond d'œil. L'exploration hormonale a démontré une insuffisance gonadotrope sans hyper prolactinémie. La patiente a subi une exérèse partielle par voie transphénoïdale et l'examen anatomo-pathologique a confirmé le diagnostic déjà

évoqué de craniopharyngiome.

Les suites opératoires étaient marquées par la survenue d'une insuffisance corticotrope qui a été substituée, mais avec persistance du déficit gonadotrope et des troubles visuels. La réévaluation radiologique avait mis en évidence un reliquat tumoral de 10x11x10 mm qui est resté stable sur une période de 02 ans d'où la décision de l'introduction des estrogènes. Ces derniers ont permis un développement mammaire et la survenue d'hémorragies de privation.

Mais, après une année, une nouvelle IRM a été réalisée et a alors objectivé une augmentation de la taille du reliquat qui est passé à 19x17x18 mm (Fig. 2 a, b, c).

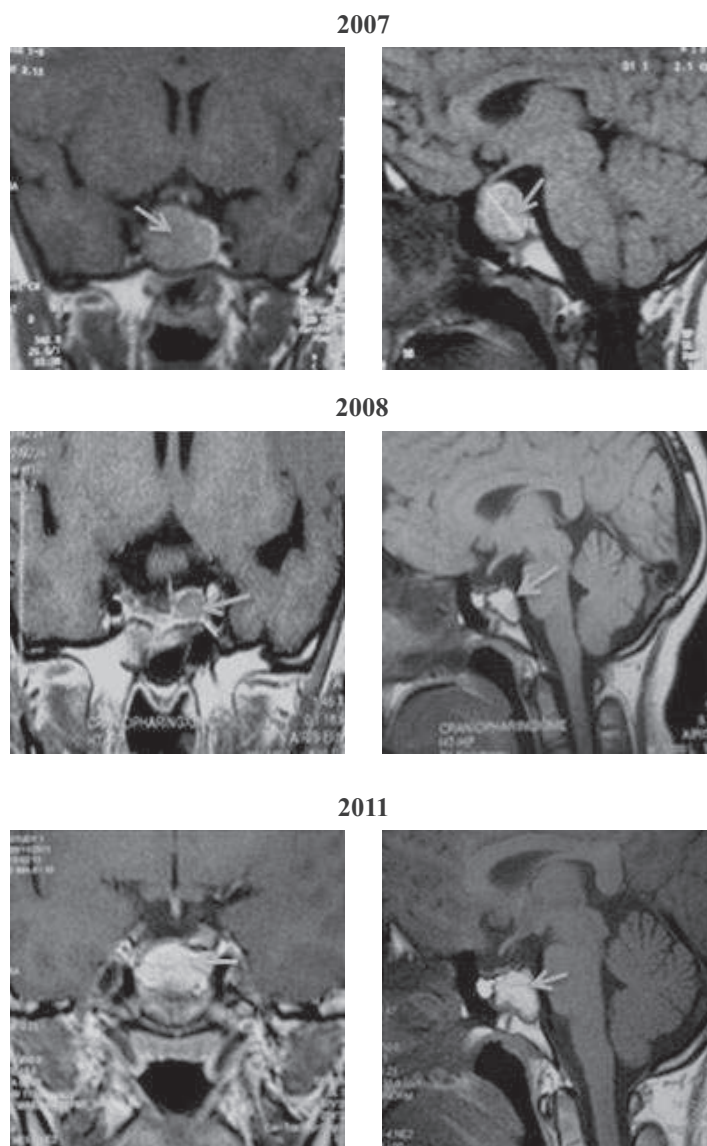


Fig. 2 : IRM en coupes coronales et sagittales :

- a : en 2007 : Avant chirurgie hypophysaire : processus intra et supra sella mesurant 28x20x20 mm.
- b : en 2008 après chirurgie reliquat hémorragique de 10x11x10 mm
- c : en 2011 augmentation sous estrogènes (formation hémorragique de 19 x17 x18mm).

CAS N° 3 :

Jeune femme âgée de 21 ans présentant un craniopharyngiome diagnostiqué à l'âge de 11 ans lors de l'exploration d'un nanisme, associé à une prise pondérale excessive et céphalées. Le diagnostic retenu dans un premier temps était un déficit isolé en hormone de croissance, pour lequel la patiente a bénéficié d'un traitement hormonal substitutif sans aucune exploration radiologique. L'hormone de croissance prise pendant une année a aggravé les céphalées et l'IRM a objectivé un processus occupant la citerne opto-chiasmatique, mesurant 30 mm de hauteur, à double composante charnue et kystique, refoulant le plancher du V3 avec de multiples calcifications à la TDM évoquant un craniopharyngiome. Le reste de

l'exploration est sans anomalies.

A l'âge de 12 ans une intervention chirurgicale a été réalisée, mais s'est compliquée par un pan hypopituitarisme. Elle a été substituée pour les déficits thyroïdienne et corticotrope et a également bénéficié d'un traitement par l'hormone antidiurétique. Un contrôle tomodensitométrique n'avait malheureusement pas été effectué et deux ans après, il y a eu baisse de l'acuité visuelle. L'IRM a objectivé un processus de 27×18 mm (reliquat ou récurrence ?) avec hydrocéphalie tri ventriculaire pour laquelle elle est réopérée. A l'âge de 18 ans, son médecin traitant l'a mise sous œstrogènes pour l'impuberté. Ce traitement pris pendant 08 mois s'est soldé d'un tableau d'HIC associé à des troubles de la conscience ayant nécessité un 3^e acte chirurgical.

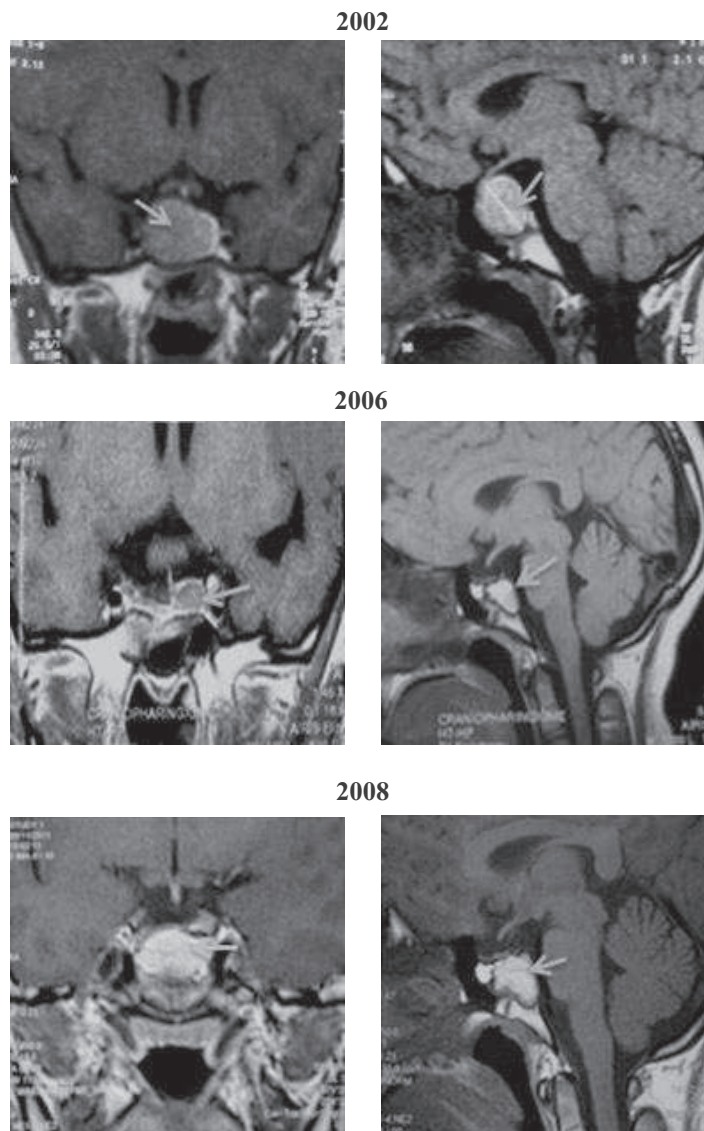


Fig. 3 : IRM successive montrant une augmentation importante du volume tumoral et accentuation de l'hydrocéphalie en 2008 par rapport à 2006.

DISCUSSION

Le craniopharyngiome est une tumeur épithéliale bénigne, relativement, rare prenant naissance au niveau de la région hypothalamique, la tige pituitaire ou l'hypophyse. Bien que bénigne histologiquement, elle est grave en raison de nombreuses séquelles visuelles, endocriniennes, neuro-intellectuelles et de fréquentes récides spontanées ou provoquées par certaines substances trophiques dont les hormones sexuelles et l'hormone de croissance [1]. Les craniopharyngiomes représentent 1,2 à 4 % de toutes les tumeurs intra crâniennes [2]. Chez les enfants, ce pourcentage augmente à 10%. Le craniopharyngiome pédiatrique compte 1% de tumeurs sus-tentorielles et 55% des tumeurs supra sellaires. Chez l'adulte, leur fréquence est moindre [1]. Il existe deux pics d'incidence à 5 et 14 ans chez l'enfant et à 50 et 74 ans chez l'adulte [3], mais il peut se voir à tout âge, y compris chez le nouveau né, voire in utéro. Chez nos patientes l'âge de découverte varie entre 11 et 18 ans.

Selon la localisation, les complications de ces tumeurs embryonnaires sont à prédominance neuro-ophtalmologiques ou endocriniennes si le point de départ est hypophysaire. Dans ce cas l'atteinte classique est représentée par le déficit post hypophysaire, mais le déficit ante hypophysaire total ou partiel est loin d'être rare [1].

Sur une méta analyse réalisée sur 121 cas [4], le déficit GH varie de 88 à 100% et le déficit gonadotrope est retrouvé dans 74 à 94%. Nos 03 patientes présentaient toutes un déficit gonadotrope plus ou moins d'autres déficits.

Le traitement idéal de cette tumeur est l'exérèse chirurgicale complète, mais la mortalité devient dans ce cas lourde et les complications sévères. Les récides sont fréquentes quelle que soit la qualité du geste chirurgical : 15% pour les exérèses considérées comme totales, 35% pour les subtotaux, 70% pour les partielles avec un délai moyen allant 1 à 4.3 ans [1, 3]. Les facteurs prédictifs de récurrence restent mal connus. La radiothérapie conventionnelle ou à base d'implants réduirait le risque de récive [1] tout en augmentant le risque d'insuffisance anté hypophysaire nécessitant alors une substitution [5] ainsi que de radionécrose. Le traitement substitutif par GH ainsi que les hormones sexuelles auraient des effets délétères [3]. Mais la littérature, peu abondante sur ce sujet,

est très contradictoire. De ce fait, il est actuellement reconnu que la prescription de GH chez l'enfant n'est nécessaire qu'en cas de retard de croissance avéré. En effet un déficit purement biologique n'est pas une indication car certains enfants continuent à grandir malgré une absence de réponse de l'axe somatotrope aux 2 tests de stimulations [1,5].

Lorsque l'indication de la GH est indiscutable, le traitement doit être bien pesé, même si certaines études plaident pour l'innocuité de cette substance. En effet pour Muller et al, sur une série de 2000 patients suivis sur 03 ans, le traitement par GH biosynthétique n'a pas entraîné d'augmentation de volume ni de récive du craniopharyngiome [6].

En ce qui concerne les estrogènes une recherche sur Medline n'a retrouvé que deux études in vitro évoquant une croissance tumorale du craniopharyngiome sous estrogènes [7, 8]. Ces deux études réalisées in vitro ont démontré que certains craniopharyngiomes possédaient des récepteurs aux estrogènes. En effet, Hofmann et collaborateurs, sur 50 pièces tumorales provenant de 20 craniopharyngiomes, ont non seulement démontré la présence de récepteurs aux estrogènes mais aussi prouvé une expansion tumorale lors de l'adjonction d'estrogènes dans le milieu de culture cellulaire [7]. De plus il existe une corrélation positive entre la taille des tumeurs, la prolifération cellulaire et l'expression de récepteurs aux estrogènes. L'étude d'Izumoto va dans le même sens [8]. En effet, cet auteur qui a analysé 43 sujets, a détecté non seulement des récepteurs aux estrogènes mais aussi à la progestérone dans 30% des cas. Il a également démontré une corrélation positive entre la présence de ces récepteurs et la récive tumorale [8].

Nos constatations cliniques plaident pour un lien entre l'introduction du traitement hormonal que ce soit après GH ou après estrogènes et l'augmentation de la taille des craniopharyngiomes, sans éliminer formellement l'augmentation spontanée de ces tumeurs très évolutives. En effet, dans les cas présentés l'expansion tumorale a eu lieu après 4 mois à 1 an de traitement.

Dans 2 cas sur 3, l'hypertension intra crânienne induite était rapide et sévère. De ce fait l'indication d'un traitement par estrogène doit être bien pesée chez les patientes porteuses de craniopharyngiomes que ce soit à visée substitutive ou contraceptive [7].

CONCLUSION

Outre la prise en charge chirurgicale des craniopharyngiomes, la substitution des déficits endocriniens s'impose. Un nombre restreint des travaux concernant l'analyse de l'expansion tumorale sous hormone de croissance (GH) plaident pour l'innocuité de la GH, cependant à notre connaissance aucune observation n'a rapporté une évolution défavorable de la taille des craniopharyngiomes sous estrogènes. Nos trois observations permettent d'établir un lien probable entre l'introduction des estrogènes et l'augmentation de la taille des craniopharyngiomes et des études in vitro ont confirmé l'existence de récepteurs aux estrogènes au niveau de ces tumeurs. Ces constatations devraient inciter à la prudence quant à leur prescription des estrogènes à visée substitutive ou contraceptive.

REFERENCES

- 01] VAN EFFENTERRE R, BOCH A L.
Les Craniopharyngiomes. Annales d'Endocrinologie 2007; 68 : 412-421.
- 02] FUENTES S, METELLUS P, DUFOUR H, DO L, GRISOLI F.
Dissimulation post opératoire des Craniopharyngiomes. Neurochirurgie 2002; 48 : 345-350.
- 03] BALDE NM, DIALLO MM, POIRIER SOW MS, G. BRASSIER G, LORCY
Devenir à long-terme des craniopharyngiomes de l'adulte. Annales d'Endocrinologie 2007; 68 : 186-190.
- 04] KARAVITAKI N, BRUFANI WARNER JT, ADAMS CB, RICHARDS P, ANSORGE O
Craniopharyngiomas in children and adults : systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. Clin Endo.(Oxf). 2005 ; 62 : 397-409.
- 05] HONEGGER J, BUCHFELDER M, FAHLBUSCH R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. J Neurosurg 1999; 90: 251-7.
- 06] MÜLLER HL, GEBHARDT SCHRÖDER S, POHL KORTMANN RD, FALDUM A ET AL.
Analyses of treatment variables for patients with childhood craniopharyngioma : results of the multicenter prospective trial Kraniopharyngeom 2000 after three years of follow-up. Horm Res Paediatr. 2010;73:175-80
- 07] HOFMANN BM, HOELSKEN FAHLBUSCH R, BLÜMCKE BUSLEI R. Hormone receptor expression in craniopharyngiomas : a clinicopathological correlation. Neurosurgery 2010; 67:617-25.
- 08] S. IZUMOTO, SUZUKI KINOSHITA M, HASHIBA KAGAWA N, WADA K ET AL.
Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas : correlation with clinical and histological features. Surg Neurol. 2005 ; 63 : 520-5.