

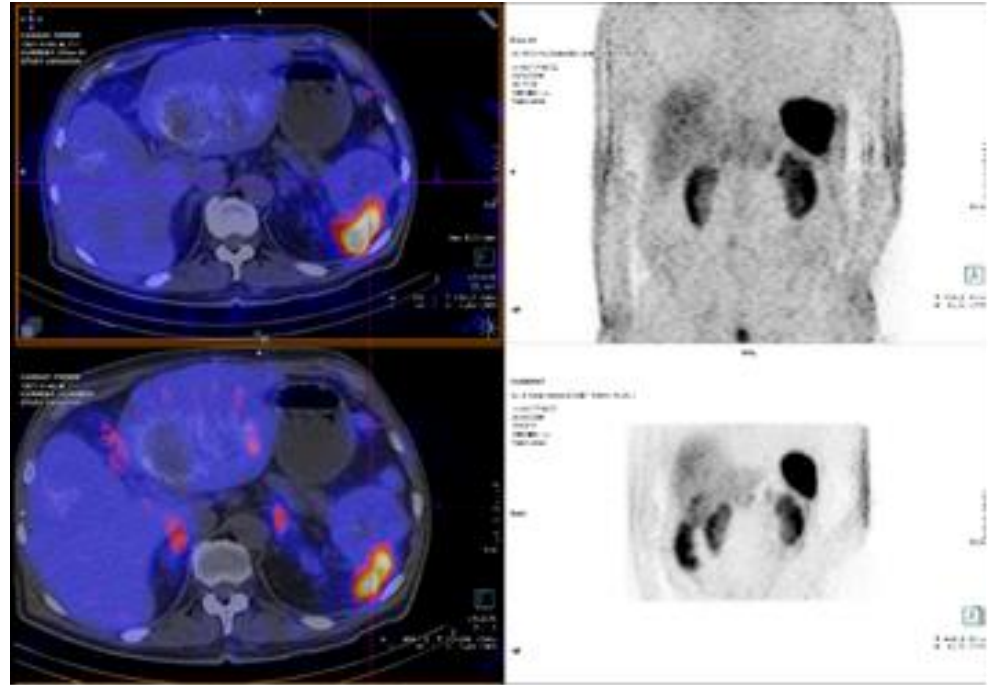
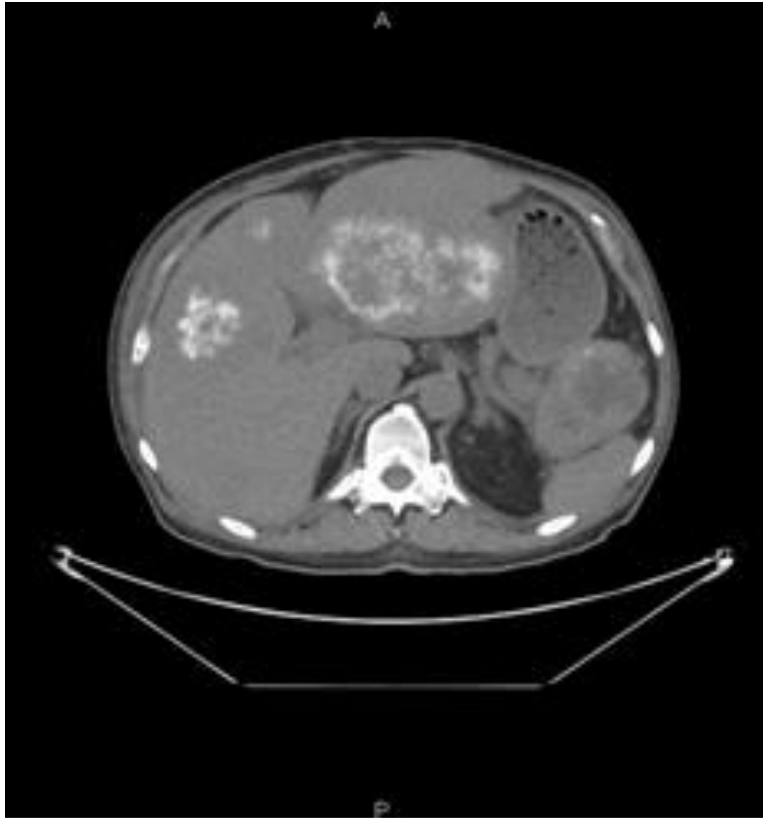
Sécrétion paranéoplasique de PTH

**journée régionale
RENATEN
Nouvelle-Aquitaine
BORDEAUX le
04/03/2022**

Cas Clinique illustration

ATCD	HDM
<p>Homme de 71 ans Cardiopathie ischémique triple pontage 2017 HTA Cholécystectomie, appendicectomie</p>	<p>Découverte d'une insuffisance rénale créatinine 134 $\mu\text{mol/l}$ avec cholestase anictérique (janvier 2020)</p> <p>Hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë avec créatinine 693 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie et avec hypercalcémie à 4,7 mmol/l (Avril 2020)</p>
Imagerie	Biologie
<p>TDM: hépatomégalie avec multiples nodules d'allures secondaires Lésion tissulaire de la queue du pancréas 74*55 mm</p> <p>IRM hépatique: nombreuses lésions hépatiques d'allures secondaires, lésion tissulaire queue du pancréas</p> <p>Octréoscan négatif</p> <p>TEP 18 FDG positif: lésion hypermétabolique de la queue du pancréas, multiples foyers hypermétaboliques hépatique, masse péritonéale hypocondre gauche</p>	<p>Hypercalcémie initiale 4,7 mmol/l PTH effondrée <u>PTHrp 1147</u></p> <p>Chromogranine A sans IPP 489 ng/ml NSE 39,7 ng/ml</p> <p>Biopsie hépatique: TNE pancréas grade 2, Ki67 12 %</p>

Imageries



octreoscan

Cas Clinique illustration

Prise en charge initiale au CHU	Thérapeutique
<p>Insuffisance rénale aiguë avec DFG 8,8 ml/min sur probable néphropathie tubulo interstielle chronique avec faible potentiel de récupération</p> <p>Stabilisation à créatinine 300 µmol/l</p> <p>Décompensation cardiaque globale avec passage en AC/FA, ETT FEVG 40 %</p> <p>Dénutrition sévère (perte de 10 kg en 2 mois) avec multiples carences, amyotrophie PEC nutrition entérale mal tolérée, difficulté alimentation avec trouble digestif</p>	<p>Initialement dialysé en urgence (x2) CH périphérique + 2 cures AREDIA + furosémide + hydratation</p> <p>Puis :</p> <p>Octréotide 50µg x 3 (allergie cutanée imputable selon pharmacovigilance) puis relais en Somatuline LP 120</p> <p>Biphosphonate ZOMETA 2 cures</p> <p>Cinacalcet 60mg x 2</p> <p>Furosémide, hydratation prudente</p> <p>Calcitonine 100 UI/24h en pré opératoire</p> <p>= calcémie oscillant entre 3,5/3,8 mmol/l</p> <p>Décision PEC étiologique</p>

Hypercalcémie maligne

Hypercalcémie est courante chez les patients atteints de tumeur maligne systémique

- Ostéolyse métastase osseuse
- Immobilisation/ déshydratation
- **Sécrétion de PTHrp**

Dans le cas TNE pancréas = HPT dans NEM 1,,
sécrétion ectopique de PTH, PTHrp

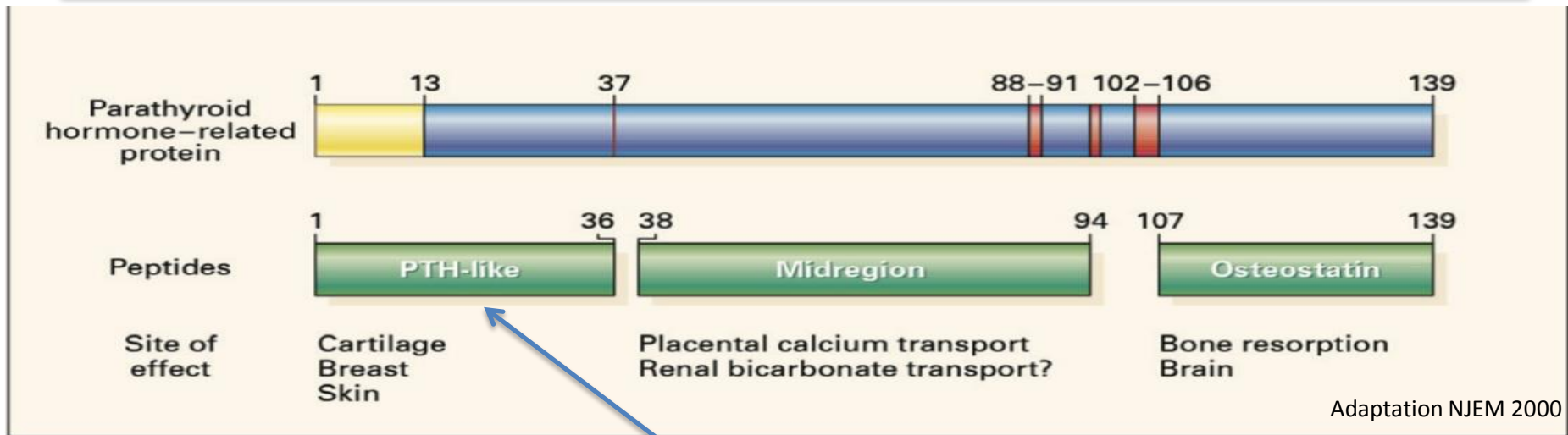
PTH-rp (parathyroid hormone-related peptide)

Historique:

- Fuller Albright, 1941: hypothèse qu'une tumeur peut sécrétée en excès une hormone similaire à PTH
- Première mise en évidence 1987 néoplasie du poumon sans métastase osseuse, appelée plus tard PTHrp ⁽¹⁾

(1) Martin T. Parathyroid hormone-related protein, its regulation of cartilage and bone development, and role in treating bone disease, *Physiol Rev*

PTH-rp (parathyroid hormone-related protein)



Structure:

- Grande homologie sans **sa partie N terminale avec l'hormone parathyroïdienne (PTH)**
- Mid region + C terminal (ostéostatin = prolifération ostéoblaste)
- Chromosome 12
- Agit par intermédiaire d'un récepteur commun avec la PTH, mais également récepteur qui lui sont spécifique

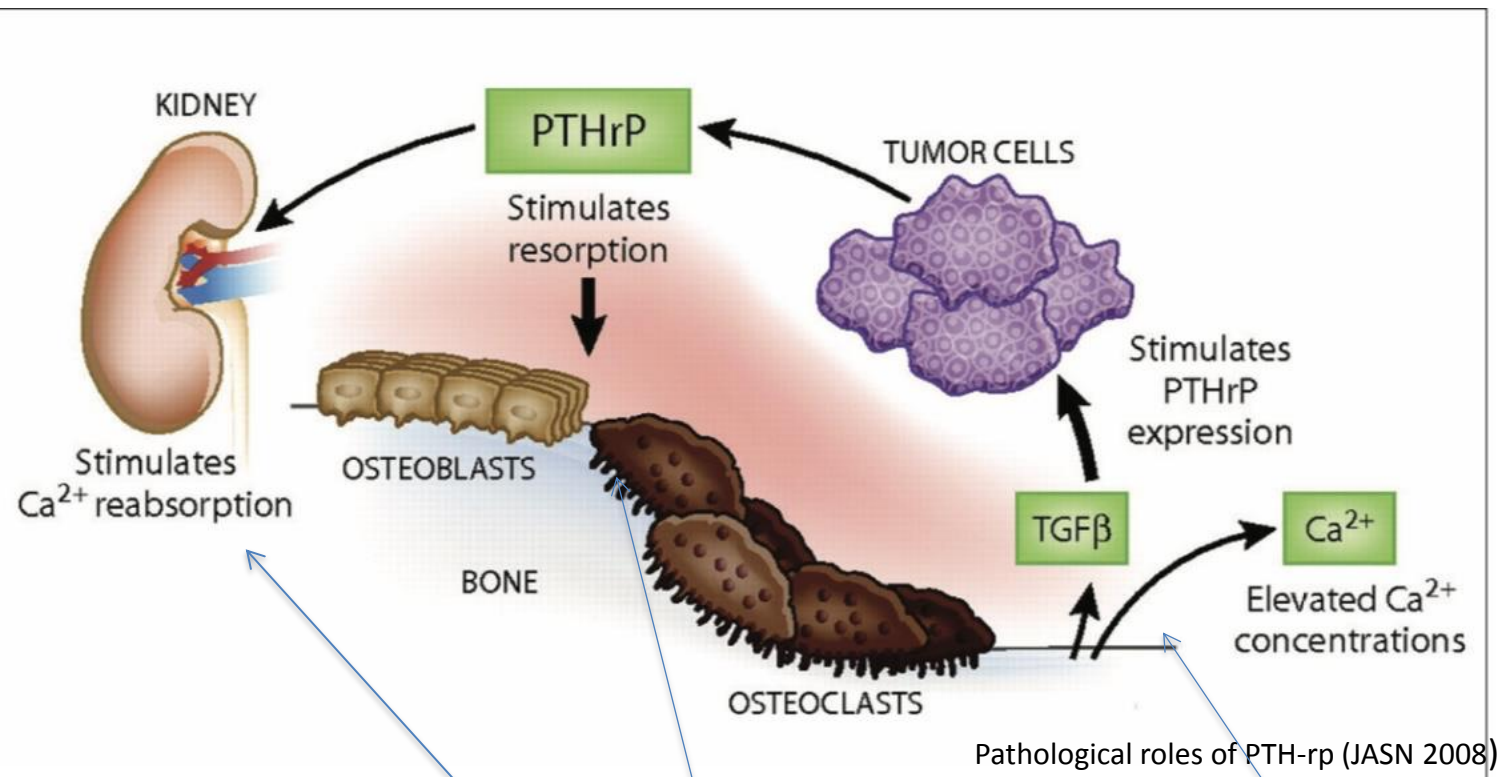
PTH-rp (parathyroid hormone-related peptide) = **ROLES**

Dans les circonstances physiologiques:

- Produite localement dans de nombreux tissus où elle est un effecteur autocrine/paracrine en particulier dans le développement embryonnaire, régulation de la croissance, différenciation de nombreux types cellulaires

Dans les cancers:

- Action endocrine sur os et rein
 - Stimulation réabsorption calcium rénal
 - Stimulation résorption osseuse
- Rôle également dans la physiopathologie des métastases osseuse
 - Induire ostéolyse locale près des métastases osseuses
 - Favoriser leur progression
 - Participer à la régulation autocrine de la croissance tumorale



Dans les cancers:

- Action endocrine sur os et rein
 - Stimulation réabsorption calcium au niveau rénal
 - Stimulation résorption osseuse
- Rôle également dans la physiopathologie des métastases osseuse
 - Induire ostéolyse locale près des métastases osseuses
 - Favoriser leur progression
 - Participer à la régulation autocrine de la croissance tumorale

PTH-rp (parathyroid hormone-related peptide)

Cancer solides	Hémopathie maligne
Cancer épidermoïdes (poumon, œsophage, parotide...) Adénocarcinome (cholangiocarcinome, sein, rénal, estomac, poumon, ovaire, duodénum, pancréas, endomètre) Carcinome hépatocellulaire Cancer urothélial, vessie Cancer médullaire de la thyroïde Tumeur neuroendocrine Carcinome de Merkel Sarcome Myxoïde Hémangioendothéliome épithélioïde	Myélome multiple Lymphome diffus grande cellules B Leucémie aigue Leucémie myéloïde chronique Leucémie à plasmocytes

Dans le cadre des TNE...

2 cas de figures

- Sécrétion ectopique de PTH par la tumeur (*rare peu de cas rapportés* ¹⁾
 - Hypercalcémie
 - PTH élevée ++, PTH-rp normale
 - Pas de mise en évidence cause parathyroïde

- Sécrétion de PTH-rp par la tumeur
 - Hypercalcémie
 - PTH effondrée
 - PTH-rp élevée

1, Mary-Anne Doyle and al, an unusual case of malignancy related hypercalcemia, international journal of general medicine 2014

Dans le cadre des TNE...

Cas revus dans la littérature

Quelques phéochromocytomes

Tumeurs carcinoïdes

TNE pancréas

- taille élevée diamètre médian 10 cm
- souvent métastatique (Foie ++)
- âge médian 44 ans
- F=M

Signes cliniques Hypercalcémie

	GRAVITE
Signes digestifs <ul style="list-style-type: none">- anorexie, risque de dénutrition, déshydratation- Nausée- Vomissements- Douleurs épigastriques	Déshydratation avec insuffisance rénale +++
Signes neurologiques et psychiatriques <ul style="list-style-type: none">- Céphalées- Asthénies- Confusion, somnolence, coma- Symptômes psychiatrique agitation ou syndrome dépressif	Fièvre, obnubilation Douleur abdominale aigue pseudo chirurgicale, vomissements incoercibles Trouble du rythme: tachycardie, ESV, FV, ou trouble de la conduction
Cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none">- Signe ECG: raccourcissement segment ST et intervalle QT- HTA	= mise en jeu du pronostic vital
Manifestation rénale: <ul style="list-style-type: none">- Lithiase- Insuffisance rénale (aigue, déshydratation, NTA, obstructive)	

Prise en charge thérapeutique grands principes

1) Prise en charge médicale de l'hypercalcémie menaçante

- Arrêt traitement potentialisateur
- Hydratation +/- diurèse forcée
- Blocage résorption osseuse par Biphosphonate
- Selon étiologie: Cinacalcet, Analogue de la somatostatine (TNE)
- Épuration extra rénale si urgence
- Calcitonine?

2) Prise en charge étiologique de la tumeur

- PEC chirurgicale si possible
- Chimiothérapie/PEC métastase foie

Prise en charge thérapeutique grands principes

Hydratation + correction autres troubles électrolytiques

- Sérum physiologique
- Permet corriger hypovolémie liée polyurie
- Réduit la réabsorption tubulaire proximale d'eau et de sodium et donc de calcium afin augmenter calciurie

Diurèse forcée par Furosémide discutée du fait aggravation hypovolémie, après normalisation volémie

Epuration extra rénale

- En cas hypercalcémie menaçante avec manifestation cardiologique et/ou IRA
- But faire baisser calcémie et maîtriser trouble électrolytique, bain de dialyse pauvre en calcium
- Mais à l'arrêt du traitement souvent rebond de l'hypercalcémie

Prise en charge thérapeutique grands principes

Biphosphonates

- Ralentisseur remodelage osseux
- Inhibition de l'activité ostéoclastique par apoptose des ostéoclastes
- En IV ou PO
- Délai action varie entre 2 et 4 jours, nadir de calcémie environ à 7 jours
- En cas calcémie maligne en IV et adapté au taux de calcémie

Acide Zolédronique(Zometa[®]/Aclasta[®]) IV 4mg/8 mg

Acide Pamidronique (Aredia[®]) IV: 60/90 mg sur 4h

Prise en charge thérapeutique grands principes

Cinacaclet (Mimpara[®])

- Agent calcimimétique
- Abaisse taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extra cellulaire
- 30/60/90 mg
- Plutôt pour sécrétion ectopique PTH, ou Hyperparathyroïdie primaire

Calcitonine SC/IV/IM

- Inhibe la résorption osseuse en freinant l'activité des ostéoclastes
- 100UI/j

Prise en charge thérapeutique grands principes

Analogues de la somatostatine (visée antisécrétoire et antitumoral)

Octréotide (Sandostatine[®])

- en journalier SC/IV ou
- SC LP 30/4 semaines

Lanréotide (Somatuline[®]) LP 120/4 semaines

Prise en charge thérapeutique grands principes

Traitement étiologique de la tumeur

- Discuter PEC chirurgicale si possible, réduction tumorale
- Chimiothérapie

Suite cas clinique

Traitements hypercalcémie	Prise en charge étiologique
<p>Epuration extra rénale initiale devant mise en jeu du pronostic vital</p> <p>Hydratation</p> <p>Biphosphonate (en tout 4 injections)</p> <p>Cinacalcet 60mg x 2</p> <p>Diurèse forcée</p> <p>Octréotide journalier initialement, mais allergie cutanée, relais par Somatuline LP 120 mg</p> <p>En pré opératoire a eu</p> <p>Calcitonine</p> <p>Epuration extrarénale</p>	<p>Discussion initialement chimiothérapie</p> <p>Insuffisance cardiaque, hypokinésie globale, insuffisance rénale sévère, dénutrition sévère</p> <p>Discussion PEC chirurgicale spléno pancréatectomie caudale + lobectomie hépatique et PEC chimiothérapie ensuite</p> <p>TNE grade 1 Ki 67 1%...</p> <p>Suite opératoire</p> <p>Hypercalcémie menaçante toujours persistante 3,5 mmol/l</p> <p>Dégradation fonction rénale, dénutrition difficile à prendre en charge</p> <p>Issue défavorable</p>

Messages clés

TNE pancréas peut être associé à une hypercalcémie par plusieurs mécanismes

- En lien avec NEM1: Hyperparathyroïdie primaire
- Sécrétion ectopique PTH (rare)
- Sécrétion de PTHrp
- > dosage systématique **bilan phosphocalcique**

PTH rp = grande homologie avec PTH avec N terminal

Dépister hypercalcémie, bilan étiologique avec dosage PTH, PTHrp pour orienter diagnostic

Hypercalcémie maligne = mise en jeu du pronostic vital, traitement en urgences (hydratation, biphosphonate, selon étiologie cinacalcet, analogue de la somatostatine, si urgence épuration extra rénale, calcitonine)

Bilan étiologique + traitement de la cause (chirurgie, chimiothérapie..)

Merci de votre attention

