

"Non Islet tumor cell hypoglycemia (NICTH) " : à propos d'un cas chez un patient atteint de leiomyosarcome rétropéritoneal métastatique

Dr Alkhalaff Salwa ¹, Dr Markowska Barbara ¹, Dr Cornille hélène ¹, Dr Tabbi Azzedine ^{1,2}, Dr Lankri Zahia ¹

Dr Delépine Nicole. ¹

1: Unité d'oncologie pédiatrie, Hôpital Raymond Poincaré, APHP, 92 380 Garches

2.Endocrinologie, hôpital Lariboisière 75 Paris

www.nicoledelapine.fr

Introduction: Certains sarcomes sont associés à des hypoglycémies néoplasiques. Nous présentons ici le cas d'un homme de 30 ans, atteint d'un leiomyosarcome multi-métastatique, présentant des hypoglycémies majeures, irréductibles, et symptomatiques ainsi que la revue de la littérature.

Cas Clinique :

En juillet 2010 nous prenons en charge ce patient multi-traité depuis 18 mois pour un Leiomyosarcome rétropéritoneal.

Il existe une ascite, des métastases hépatiques, pulmonaires et abdominales, une détresse respiratoire modérée, une confusion attribuée au traitement antalgique par morphinique.

Il présentera un choc septique à Klebsiella, un état comateux avec **des hypoglycémies majeures (entre 1 et 2,5 mmole/l)**, qui le resteront malgré des apports massifs de glucose IV et une corticothérapie IV qu'il avait déjà pour sa détresse respiratoire. Le patient décédera rapidement.

Le bilan endocrinologique sanguin a montré:

IGF1 effondrée < 27 µg/l (nle 95 à 295 µg/l)

Peptide C effondré < 0,1 nmole/l (nle

Insuline effondrée 0,2 µU/l (nle 2,7 à 23,5 µU/l)

Nous n'avons pas eu le temps de réaliser un dosage d'IGF2, ni de proIGF2, ni d'Acide Labile Subunit (ASL)

Cependant ce **profil biologique** est tout à fait évocateur d'un « Non islet cell tumour-induced hypoglycaemia (**NICTH**) » pour le diagnostic étiologique des hypoglycémies sévères de ce patient.

Discussion :

Les hypoglycémies néoplasiques sont rares, mal ou sous-diagnostiquées, retrouvées dans différentes tumeurs comme les tumeurs fibreuses solitaires bénignes ou malignes, les mésothéliomes, les leiomyosarcomes, les fibrosarcomes.

Ce syndrome « Non islet cell tumour-induced hypoglycaemia (NICTH) » a une incidence mal connue, bien qu'il soit décrit depuis une quinzaine d'années.

Ces hypoglycémies dues à la **production massive par la tumeur de formes incomplètes de PRO IGF 2 appelées « Big » IGF 2**, sont sévères et retrouvées dans les tumeurs > à 10 cm ou métastatique. Chez un sujet sain plus de 80 % des IGF 1 ou 2 circulent en association avec l'IGFBP3 et une sous-unité acide labile formant ainsi **un complexe ternaire** qui ne franchit pas la barrière capillaire. Chez les sujets ayant un NICTH, la Pro IGF2 anormale incapable de former un complexe ternaire **circule sous forme libre** dans le sérum, se fixe aux récepteurs IGF, ce qui lui confère un pouvoir hypoglycémiant considéré comme 100 fois > à celui de l'insuline. La formation des complexes ternaires est **GH dépendante**. La sécrétion de GH (et donc d'IGF1) est inhibée chez ces patients par **rétrocontrôle hypophysaire** de la Pro-IGF2 ³.

Le traitement de ces hypoglycémies repose avant tout sur l'ablation de la tumeur si possible mais aussi sur le traitement par glucocorticoïde et hormone de croissance ^{4,5}. Bien que la réponse à ces 2 types de traitement soit différente, elle aboutit à une **reconstitution des complexes ternaires** avec disparition des hypoglycémies, normalisation des taux d'IGF1, d'IGFBP3 et d'ASL sériques. On peut se poser la question de l'impact d'un traitement par la GH sur la croissance tumorale.

Les relations entre IGF 1 et cancer sont étudiées depuis l'hypothèse d'une relation entre Diabète, Insulines ⁶ (Glargine ⁷..etc) et cancer. Les thérapies ciblées anti-IGF, par le biais **d'analogues de la somatostatine ou d'anticorps anti-récepteurs spécifiques** sont une voie de recherche actuelle dans le traitement des tumeurs neuro-endocrines mais aussi de nombreux cancers comme les cancers pulmonaires à petites cellules⁹, les cancers prostatiques⁸...ect.

Conclusion : Les hypoglycémies, surtout si elles sont sévères, chez un patient ayant un cancer multimétastatique, peuvent faire partie d'un véritable syndrome paranéoplasique et sont alors particulièrement difficiles à traiter. Le traitement repose sur les corticoïdes et/ou la GH en plus du traitement spécifique de la tumeur.

Revue de la littérature :

1) Daughaday 1988 : **Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia.** *New England Journal of Medicine* 319 1434–1440.

2) Daughaday WH, 1995 : **Abnormal serum IGF-II transport in non-islet cell tumor hypoglycemia results from abnormalities of both IGF-II binding protein-3 and acid labile subunit and leads to elevation of serum free IGF-II.** *Endocrine* 3 425–428.

3) Robert C, 1995 : **Regulation of the Insuline-Like Growth Factors and their Bindings Protéins by Glucocorticoïd and Growth Hormone in NICTH.** *Journal of clinical Endocrinology and metabolism*

4) Silveira LF, 2002 **Growth hormone therapy for nonislet cell tumor hypoglycemia.** *American Journal of Medicine* 113 255–257

5) Nathalie Bourcigaux, 2005 **Treatment of hypoglycemia using combined glucocorticoid and recombinant human growth hormone in a patient with a metastatic non-islet cell tumor hypoglycemia.** *Clin Ther* 2005 Feb ;27(2):246-51

6) L. G. Hemkens **Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study** *Cologne, Germany. Diabetologia.* 2009 September; 52(9): 1732–1744.

7) S. Suissa **Long term effects of insulin Glargine on the risk of breast cancer** *Diabetologia.* 2011 September; 54: 2254–2262.

8) T. W. Friedlander **Effect of the somatostatin analog octreotide acetate on circulating IGF-1 and on PSA in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Results of a phase II study.** *San Fransisco, ASCO 2010*

9) Bearz A 2011 **Small cell lung cancer in an elderly patient: efficacy of somatostatin analog treatment, a case report.** *Oncology*