

HYPERPLASIE HYPOPHYSAIRE SECONDAIRE A UNE HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE

PITUITARY HYPERPLASIA DUE TO PRIMARY HYPOTHYROIDISM

I. GARGOURI^{1,2,*}; F. HADJKACEM^{1,2}; F. MNIF^{1,2}; M. ELEUCH^{1,2}; D. BENSALAH^{1,3}; N. CHARFI^{1,2};
M. MNIF^{1,2}; N. REKIK^{1,2} ET M. ABID^{1,2}

1 : Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

2 : Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax-Tunisie

3 : Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : imenegargouri1@gmail.com

Résumé

L'hyperplasie hypophysaire est définie par une augmentation de la taille de l'hypophyse suite à une prolifération des cellules thyroïdiennes secondairement à une hypothyroïdie périphérique prolongée. L'objectif de ce travail est de différencier entre adénome et hyperplasie hypophysaire afin d'éviter une conduite abusive. Le premier cas rapporté est à propos d'un patient âgé de 18 ans qui avait un retard staturo-pondéral, le deuxième concernait une patiente âgée de 27 ans chez qui la découverte de l'hyperplasie était fortuite, et dans le dernier cas il s'agissait d'une patiente âgée de 31 ans qui a consulté initialement pour un syndrome d'hypertension intracrânienne. Dans tous les cas, l'imagerie avait montré un aspect en faveur d'un macro adénome hypophysaire et à la biologie le taux de thyroïdostimuline était supérieur à 100 mUI/mL. L'hormonothérapie substitutive avait entraîné une régression de l'hyperplasie hypophysaire. L'hyperplasie hypophysaire secondaire à l'hypothyroïdie périphérique reste rare et sous diagnostiquée et nécessite une conduite thérapeutique particulière.

Mots - clés : Hyperplasie hypophysaire ; Adénome hypophysaire ; Hypothyroïdie ; Imagerie par résonance magnétique

Abstract

Pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism is a rare and underdiagnosed disease. Its main differential diagnosis is pituitary adenoma. We report three cases of pituitary hyperplasia, the first about an 18-year-old patient who presented with stature delay, the second case involved a 27-year-old woman for whom the discovery was incidental during a screening for her retro-orbital neuropathy, and in the latter case it was a 31-year-old patient who initially consulted for intracranial hypertension. In all cases, imaging showed a pituitary macroadenoma and plasma thyrotropin-stimulating hormone level was very high (greater than 100 mIU / mL). Hormone replacement therapy resulted in clinical and radiological improvement with regression of pituitary masses. Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism requires multidisciplinary management and must be considered for patients with pituitary and suprasellar masses in order to avoid unnecessary surgery.

Key - words: Pituitary hyperplasia; Pituitary adenoma; Hypothyroidism; Magnetic resonance imaging

ملخص

يعد تضخم الغدة النخامية الناتج عن قصور الغدة الدرقية مرضًا نادر الحدوث. نقدم في هذا العمل ثلاث حالات لتضخم الغدة النخامية الأولى عن مريض يبلغ من العمر 18 عامًا عند فحصه لتأخر في النمو، الحالة الثانية لمريضة تبلغ من العمر 27 عامًا عثر عندها على تضخم في الغدة النخامية عن طريق الصدفة، واما في الحالة الأخيرة فتتمثل في مريضة تبلغ من العمر 31 عامًا التي قامت بفحص لارتفاع الضغط داخل الجمجمة. أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي ورمًا في الغدة النخامية وكان مستوى هرمون الثير وتروبين في البلازما مرتفعًا جدًا في جميع الحالات. أدى العلاج بالهرمونات البديلة إلى تحسن مع تراجع في حجم الغدة النخامية. يتطلب تضخم الغدة النخامية الناتج عن قصور الغدة الدرقية رعاية طبية متعددة الاختصاصات كما يجب التمييز بين تضخم الغدة النخامية وورم الغدة النخامية لتجنب إجراء جراحة غير الضرورية.

الكلمات المفتاحية : تضخم الغدة النخامية ; الورم الحميد في الغدة النخامية ; الغدة الدرقية ; التصوير بالرنين المغناطيسي.

INTRODUCTION

L'hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique est une entité rare. Elle est définie par une augmentation de la taille de l'hypophyse suite à l'hyperplasie des cellules thyrotropes [1,2]. Elle résulte de la surproduction de la Thyrotropin releasing hormone (TRH) par perte du feedback négatif exercé par les hormones thyroïdiennes dans le cas d'une hypothyroïdie périphérique longtemps méconnue [3]. Nous rapportons 3 cas d'hyperplasie hypophysaire thyrotrope révélée par une hypothyroïdie. L'objectif de ce travail à travers ces observations est de faire la part entre adénome et hyperplasie hypophysaire afin d'éviter une chirurgie hypophysaire abusive

OBSERVATIONS

Observation n°1 :

Il s'agit d'un patient âgé de 18 ans adressé pour prise en charge d'un macroadénome hypophysaire découvert sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée dans le cadre d'un bilan étiologique d'un retard staturo-pondéral.

L'IRM a objectivé un processus expansif intra- et suprasellaire de 16 × 13 × 12 mm, en isosignal T1 et T2, se rehaussant intensément et de façon homogène après injection de gadolinium (figure 1) au contact du chiasma optique sans le comprimer. Le patient avait des antécédents familiaux de dysthyroïdie. Son poids était de 40 kg (< 3e percentile) et sa taille de 1,46 m (< -4 DS). Depuis l'âge de 12 ans, il rapportait une asthénie, un ralentissement psychomoteur et un fléchissement scolaire non explorés par faute de moyens. L'examen clinique notait une infiltration cutanéomuqueuse, une induration musculaire et une thyroïde non palpable. Le volume testiculaire était de 12 ml des 2 côtés, la verge mesurait 7 cm avec présence de pilosité axillaire et pubienne (A3P3). Les dosages hormonaux montraient une Thyréostimuline (TSH) à 2101 mUI/L (0,27-4,2) une T4 libre à 1,29 pmol/L (10,6-19,4), et une prolactinémie élevée à 47,40 ng/mL (4-15). Par ailleurs, il n'existait pas d'anomalie des axes corticotrope, gonadotrope et somatotrope. Le diagnostic retenu était celui d'une hypothyroïdie périphérique profonde sans goitre. Cette hypothyroïdie avait comme retentissement une anémie normochrome, normocytaire à 9,8g/dL, une rhabdomyolyse avec créatine kinase à 2,5 fois la

normale, des transaminases à 2 fois la normale et une hypercholestérolémie isolée à 7,17 mmol/l. Dans le cadre de l'enquête étiologique, les anticorps antithyroperoxidase (anti-TPO) étaient élevés à 723UI/mL (N < 75), attestant l'origine auto-immune de l'hypothyroïdie, en l'occurrence une thyroïdite d'Hashimoto, et l'échographie thyroïdienne avait montré une thyroïde en place de taille normale, hypo-échogène hétérogène. En se basant sur les données clinico-biologiques et morphologiques, la conclusion était celle d'une hyperplasie thyrotrope secondaire à une hypothyroïdie périphérique ancienne et méconnue. Une hormonothérapie à dose progressive était alors instaurée avec une dose cible de 100 µg/j soit 2,5 µg/kg/j entraînant une amélioration de l'état clinique. Les taux de TSH, des enzymes musculaires et de la prolactine se normalisaient après 3 mois. Un an après, l'IRM hypophysaire de contrôle montrait une selle turcique partiellement vide avec persistance d'un reliquat parenchymateux hypophysaire mesurant environ 3 mm d'épaisseur sans lésion nodulaire décelable (Figure 2). La TSH et la fonction hypophysaire étaient normales sous L-thyroxine 100 µg/j.

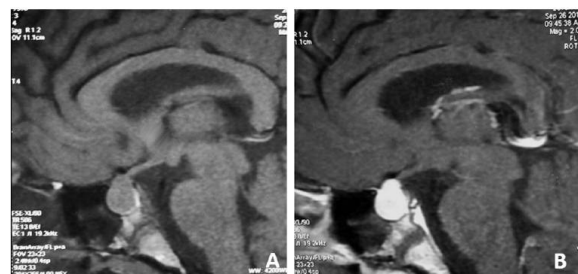


Figure 1 : IRM hypophysaire initiale avant (A) et après injection de gadolinium (B): aspect hypertrophique de la glande et prise de contraste homogène et intense.

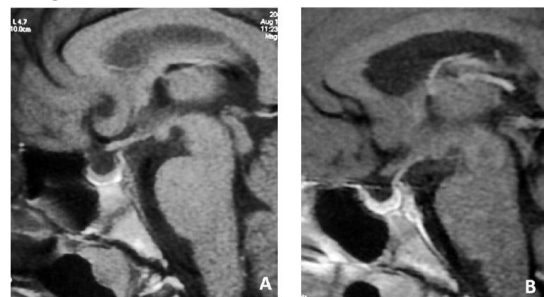


Figure 2 : Aspect IRM après traitement substitutif avant (A) et après (B) injection de gadolinium : régression totale de l'hyperplasie avec aspect atrophique de la glande

Observation n°2 :

Une femme de 27 ans, mère de 2 enfants, ayant une neuropathie optique rétrobulbaire sévère et un lupus érythémateux disséminé, adressée pour exploration d'un macroadénome hypophysaire découvert fortuitement sur une IRM réalisée dans le cadre d'une surveillance de sa maladie. Elle avait montré un macroadénome mesurant 14×12×12 mm, qui soulève légèrement le chiasma optique sans le comprimer. A l'étage cervical, elle avait un volumineux goitre hétérogène.

A l'examen, elle avait une obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) à 32,8 kg/m², une tension artérielle à 100/60mmHg et une bradycardie à 49 battements/min. Une lenteur psychomotrice manifeste était constatée, ainsi qu'un goitre homogène ferme à la palpation. Devant l'érythrose et l'obésité, un freinage standard réalisé afin d'éliminer un syndrome de Cushing était positif à 7,7 ng/ml. Le dosage de l'Insuline-like Growth-Factor 1 (IGF1) était normal pour l'âge et le sexe à 221 ng/ml. Par ailleurs, l'axe gonadotrope et lactotrope étaient normaux. Le reste de l'hypophysiogramme avait conclu à une hypothyroïdie périphérique profonde avec TSH à 405,57 mUI/l. Le diagnostic retenu était celui d'une hypothyroïdie périphérique d'origine auto-immune. Une substitution par les hormones thyroïdiennes était instaurée progressivement avec une dose cible de 125 µg/jour. Six mois après, le taux de TSH était normalisé à 3,59 mUI/ml et l'IRM de contrôle avait montré une régression partielle du processus hypophysaire mesurant alors 11x8 mm.

Observation n°3 :

Une femme de 31 ans, mère de 3 enfants, sans antécédents particuliers, était adressée pour exploration d'un macroadénome hypophysaire découvert sur une IRM réalisée pour un syndrome d'hypertension intracrânienne sans troubles visuels. L'IRM avait objectivé un macroadénome intra et suprasellaire mesurant 19x15x13 mm en hyposignal T1 et hypersignal T2 se rehaussant de façon homogène après injection de gadolinium venant au contact du chiasma optique sans le comprimer.

Elle avait un IMC à 24,3 kg/m², une tension artérielle à 100/70mmHg et un microvoltage à l'électrocardiogramme. Elle avait une lenteur psychomotrice manifeste, un ronflement nocturne et un goitre homogène ferme à la palpation. Par ailleurs, elle avait une galactorrhée bilatérale, avec

notion de spanioménorrhée récente. Les dosages hormonaux montraient une TSH à 797,26mUI/ml et une FT4 à 2,3 pmol/l avec une hyperprolactinémie à 247,06 ng/ml. Le reste de l'exploration hypophysaire n'était pas disponible. Les taux d'anticorps anti-TPO étaient positifs à 422UI/ml et les anticorps anti-thyroglobuline étaient supérieurs à 1000 UI/ml. Une échographie cervicale réalisée avait montré une thyroïde de taille normale de contours réguliers, hétérogène et hypoéchogène cadrant avec un aspect de thyroïdite. Le diagnostic retenu était une hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique profonde en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto.

Un traitement par L-thyroxine était débuté progressivement avec une dose cible à 125µg/jour. Six mois après, le taux de TSH était normalisé avec disparition des signes d'hypertension intracrânienne et de la galactorrhée avec régularité des cycles menstruels. Une IRM de contrôle était demandée montrant une régression totale de l'hyperplasie hypophysaire.

DISCUSSION

L'hyperplasie hypophysaire est définie par une augmentation de la taille de l'hypophyse suite à l'hyperplasie des cellules thyrotropes secondaire à une hypothyroïdie périphérique. Elle était rapportée par Niepce la première fois en 1851, lors d'une autopsie [4]. Des cas étaient décrits autant chez l'adulte que chez l'enfant.

La prévalence de l'hyperplasie hypophysaire secondaire à l'hypothyroïdie périphérique varie de 21 à 85% et elle est de 70 % chez les patients ayant des taux de TSH qui dépassent 50µUI/ml.

L'augmentation de taille de la glande hypophysaire est due à l'augmentation des taux de TRH qui est elle-même secondaire à la levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes [1]. Cette augmentation de taille peut se voir même 3 semaines après l'installation de l'hypothyroïdie[2]. Une hyperprolactinémie modérée peut se voir. Elle peut s'expliquer par l'effet stimulateur de la TRH sur les cellules lactotropes, la levée de l'effet inhibiteur de la dopamine hypothalamique sur les cellules lactotropes secondaire à la compression de la tige pituitaire par la tumeur hypophysaire ainsi qu'à la diminution de la clairance de la prolactine [5].

La présentation clinique est hétérogène et peut se manifester par un tableau d'hypothyroïdie profonde

comme elle peut être révélée par un syndrome tumoral hypophysaire ou un syndrome aménorrhéogalactorrhée ou même un retard staturo-pondéral ou pubertaire chez l'enfant [1,4], tout comme le polymorphisme illustré par nos observations. L'hypothyroïdie est souvent due à une thyroïdite d'Hashimoto et la taille de la thyroïde est souvent normale, ce qui pourrait être expliqué par l'évolution prolongée du processus auto-immun [6].

L'hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique est difficile à différencier d'un adénome hypophysaire malgré le progrès de l'imagerie et l'avènement de l'IRM [7,8]. Il n'existe pas de signes spécifiques à l'hyperplasie. Habituellement, l'IRM montre une hypophyse augmentée de taille en isosignal T1 et T2 à la différence de l'adénome hypophysaire dont le signal est souvent diminué ou augmenté par rapport au reste de la glande [9]. Dans l'hyperplasie hypophysaire, le rehaussement après injection de gadolinium est homogène et similaire au reste de la glande [8].

L'exploration hormonale des différents axes hypophysaires à la découverte d'une image évoquant un macroadénome hypophysaire est impérative afin d'éviter toute chirurgie non nécessaire [1,5]. Le diagnostic d'hyperplasie thyrotrope est certain après la régression du processus après substitution hormonale et l'absence de cette évolution doit faire reconsidérer le diagnostic [8]. En effet, le traitement de l'hyperplasie hypophysaire thyrotrope secondaire à l'hypothyroïdie périphérique est en premier lieu médical, et repose sur la substitution en hormones thyroïdiennes permettant une diminution de la taille de la glande dans 85 % des cas jusqu'à la régression complète [10,11]; le développement d'une selle turcique vide était décrit dans quelques observations dans la littérature et reste une évolution exceptionnelle après normalisation de la TSH [12]. La chirurgie devrait être réservée aux cas compliqués d'une menace visuelle par compression du chiasma optique ou pour les cas résistants ou aggravés par le traitement hormonal substitutif [8]. Chez nos patients, l'hypothyroïdie était en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto, et la substitution par les hormones thyroïdiennes a permis la normalisation de la TSH dans tous les cas. L'IRM de contrôle a montré une régression complète de la masse hypophysaire avec une hypophyse d'aspect atrophique dans le premier cas, une régression partielle après six mois dans le deuxième cas et une disparition de la masse

hypophysaire avec glande hypophysaire sans anomalies dans le troisième cas.

CONCLUSION

L'hyperplasie hypophysaire thyrotrope secondaire à l'hypothyroïdie périphérique reste rare et sous diagnostiquée. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Son principal diagnostic différentiel est l'adénome hypophysaire nécessitant une exploration hormonale initiale et à la normalisation du bilan après instauration du traitement hormonal substitutif ainsi qu'une imagerie de contrôle afin de retenir avec certitude ce diagnostic et éviter une chirurgie non nécessaire.

REFERENCES

- [1] Franceschi R, Rozzanigo U, Failo R, Bellizzi M, and Di Palma A. Pituitary hyperplasia secondary to acquired hypothyroidism: case report. *Ital J Pediatr.* 2011 Apr 7;37:15.
- [2] Shimono T et al. Rapid Progression of Pituitary Hyperplasia in Humans with Primary Hypothyroidism: Demonstration with MR Imaging. *Radiology.* 1999 Nov; 213(2):383-388.
- [3] Han L, Wang J, Shu K, and Lei T. Pituitary tumorous hyperplasia due to primary hypothyroidism. *Acta Neurochir.* 2012 Aug;154(8):1489-1492.
- [4] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, and Weintraub BD. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Endocr. Rev.* 1996 Dec;17(6):610-638.
- [5] Namburi RP, Karthik TS, and Ponnala AR. Autoimmune Hypothyroidism Presenting as Pituitary Hyperplasia. *Indian J. Pediatr.* 2014; 81(9):937-939.
- [6] Kocova M, Zdraveska N, Kacarska R, and Kochova E. Diagnostic approach in children with unusual symptoms of acquired hypothyroidism. When to look for pituitary hyperplasia? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016 Mar;29(3):297-303.
- [7] Moumen A, Meftah A, El Jadi H, Elmoussaoui S, and Belmejdoub G. An unusual pituitary mass revealing a primary hypothyroidism! 2015 Mar 31;5(1):733.
- [8] Siddiqi AI, Grieve J, Miszkil K, and Baldeweg SE. Tablets or scalpel: Pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism. *Radiol Case Rep.* 2016 Feb 17;10(2):1099.
- [9] Lei T, Zhang C, Cao J, Huang H, Chen F, and Ma C. Primary hypothyroidism in a child leads to pituitary hyperplasia. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(42):e12703.
- [10] Khawaja NM et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12(1):29-34.
- [11] Sarlis NJ, Brucker-Davis F, Doppman JL, and Skarulis MC. MRI-demonstrable regression of a pituitary mass in a case of primary hypothyroidism after a week of acute thyroid hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar;82(3):808-811.
- [12] Dutta D, Maisnam I, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, and Chowdhury S. Panhypopituitarism with empty sella a sequel of pituitary hyperplasia due to chronic primary hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(2):S282-284.