

# Un cas de tumeur myofibroblastique inflammatoire maligne compliqué d'une acidose lactique chez une patiente de 38 ans

## *A 38 years old female with inflammatory myofibroblastic tumor and lactic acidosis*

**J. Gorham<sup>1</sup>, G. Liberale<sup>2</sup>, H. Nasser Haydar<sup>2</sup>, N. De Saint Aubain<sup>3</sup>, A.-P. Meert<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service des Soins Intensifs et Urgences Oncologiques & Oncologie Thoracique, <sup>2</sup>Service de Chirurgie Digestive, <sup>3</sup>Service d'Anatomie Pathologique, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université libre de Bruxelles (ULB)

### RESUME

*Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) sont des tumeurs rares. Elles ont été décrites initialement au niveau des poumons, mais elles peuvent siéger dans différents organes : le mésentère, l'utérus, le pancréas, la vessie... Ces tumeurs sont généralement bénignes, mais le fait qu'elles puissent récidiver et présenter une anomalie non aléatoire de la bande chromosomique 2p23 conduisant à un remaniement génique intéressant le gène ALK, plaident en faveur d'une origine néoplasique pour certaines d'entre elles. Le traitement recommandé est une chirurgie de cytoréduction maximale. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 38 ans, qui présente une tumeur myofibroblastique inflammatoire récidivante, métastatique au niveau péritonéal et hépatique, compliquée d'une acidose lactique et d'autres anomalies biologiques telles qu'une hypercalcémie, une hypoalbuminémie, une hypoglycémie, une coagulation intravasculaire disséminée et un syndrome inflammatoire.*

*Rev Med Brux 2016 ; 37 : 104-7*

### ABSTRACT

*Inflammatory myofibroblastic tumors (IMT) are rare tumors. They were originally described in the lung, but they have been now observed in many others locations, mainly abdominal and pelvic. These tumors are usually benign but their recurrent nature and the presence of an abnormality of chromosome band 2p23 in some of them, suggest that some lesions form a true tumor entity. Surgical excision as complete as possible is the gold standard treatment. We report the case of a 38 years old female, who presented a recurrent metastasizing inflammatory myofibroblastic tumor causing lactic acidosis and other biological abnormalities such as hypercalcemia, hypoalbuminemia, hypoglycemia, disseminated intravascular coagulation and inflammatory syndrome.*

*Rev Med Brux 2016 ; 37 : 104-7*

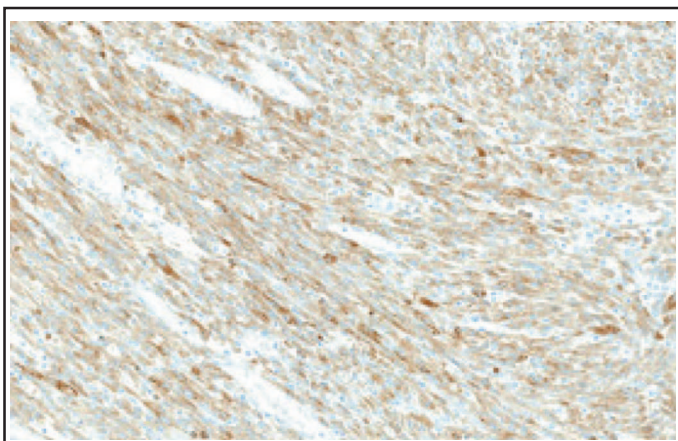
*Key words : inflammatory myofibroblastic tumor, malignancy, paraneoplastic syndrome*

### INTRODUCTION

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) sont des tumeurs rares. Elles sont classées par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) parmi les néoplasies intermédiaires, c'est-à-dire avec un faible risque de malignité et de récurrence locale.

### CAS CLINIQUE

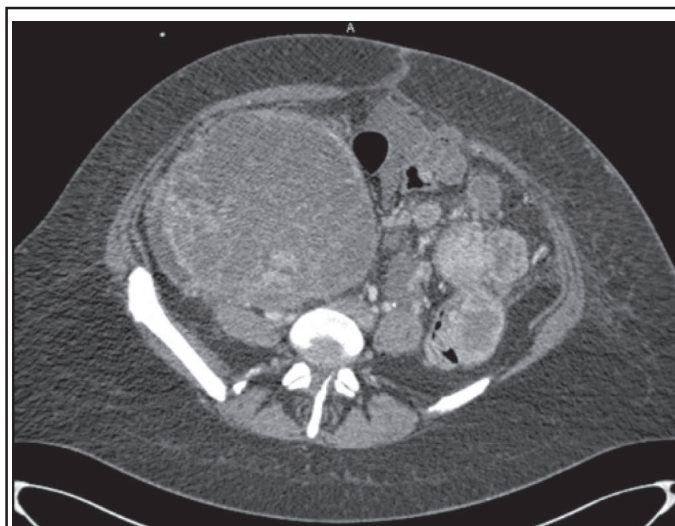
Une patiente de 38 ans, G1P1, a bénéficié d'un curetage de l'endomètre pour des métrorragies sévères. Une fausse couche était suspectée mais l'histologie du prélèvement a montré une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI). La plupart des cellules exprimaient l'actine muscle lisse et l'*Activin receptor-like kinase*



**Figure 1 : Coupe histologique (1 : 100) de la tumeur myofibroblastique inflammatoire.**

**Nombreuses cellules fusiformes entourées de cellules inflammatoires. Atypies nucléaires. Positivité nette pour ALK 1. (ALK1 ; Novocastra ; 1 : 100).**

(ALK-1) (figure 1). Quelques mois plus tard, la patiente s'est présentée avec la même symptomatologie. Une masse hémorragique et nécrotique au niveau du col, s'étendant jusqu'à l'utérus, a été mise en évidence à l'échographie endovaginale. Cette masse a été réséquée et les résultats histopathologiques étaient en faveur d'une récurrence de la TMI. Une échographie de contrôle a été réalisée montrant une cavité utérine vide. Une hystérectomie vaginale assistée par laparoscopie est alors réalisée un mois plus tard vu les métrorragies récidivantes. Les résultats histopathologiques post-opératoires étaient similaires aux résultats précédents. Quatre mois plus tard, la patiente s'est présentée à la consultation de chirurgie digestive suite à l'apparition d'une masse douloureuse du flanc gauche. Un scanner abdominal a montré une masse pelvienne associée à des nodules de carcinomatose péritonéale, tous captant fortement le Fluorodeoxyglucose (FDG) au Pet/CT scan. Les biopsies de la masse du flanc gauche ont confirmé une deuxième récurrence de la TMI. Il est décidé de programmer une chirurgie de cytoréduction associée éventuellement à une chimiothérapie intrapéritonéale. Néanmoins, la chirurgie a dû être réfutée suite à l'apparition de troubles de la coagulation (INR 1,6 ; PTT 51 % ; APTT 36,2 sec ; Plaquettes 466.000/mm<sup>3</sup> ; Fibrinogène 802 mg/dl). La patiente a été transférée une semaine plus tard aux soins intensifs, pour une acidose lactique (pH 7,18 ; Lactate 49 mg/dl) et une altération progressive d'autres valeurs biologiques : Albumine 1,7 g/dl ; Glycémie 47 mg/dl ; Urée 27 mg/dl ; Créatinine 1,71 mg/dl ; Calcium ionisé 1,61 mmol/l ; Hémoglobine 8,8 g/dl ; CRP 277 mg/l ; D dimères > 5.000 ng/ml ; INR 2,20 ; Plaquettes 280.000/mm<sup>3</sup> ; APTT 54,6 sec ; PTT 33 % ; Fibrinogène 502 mg/dl). Un nouveau scanner abdominal a mis en évidence une augmentation importante de la masse pelvienne (figure 2). Compte tenu de cette progression et des altérations biologiques, une résection limitée de la volumineuse masse tumorale a été effectuée. Une amélioration significative de toutes les valeurs biologiques a suivi dans la période postopératoire : pH 7,37 ; Lactate 13 mg/dl ; Glycémie 144 mg/dl ; Urée 73 mg/dl ; Créatinine 1,28 mg/dl ; Calcium ionisé



**Figure 2 : Masse pelvienne liée à la récurrence de la TMI.**

1,29 mmol/l ; CRP 114mg/l ; INR 1,42 ; Plaquettes 105.000/mm<sup>3</sup> ; APTT 32,3 sec ; PTT 60 % ; Fibrinogène 204 mg/dl). La mise en évidence d'un réarrangement du gène ALK dans les prélèvements opératoires, a fait envisager un traitement par Crizotinib (Xalkori ®) (inhibiteur de Tyrosine Kinase actif en cas de translocation de ALK) mais trois semaines plus tard, les valeurs biologiques se sont à nouveau détériorées parallèlement à une reprise évolutive de la néoplasie, conduisant au décès de la patiente : pH 7,24 ; Lactate 55 mg/dl ; Albumine 1,2 g/dl ; Glycémie 52 mg/dl ; Urée 191mg/dl ; Créatinine 2,11mg/dl, Calcium ionisé 1,55 mmol/l ; Hémoglobine 8,1 g/dl ; CRP 397,5 mg/l ; INR 1,7 ; Plaquettes 44 000/mm<sup>3</sup> ; APTT 52,8 sec ; PTT 46 % ; Fibrinogène 508 mg/dl.

## DISCUSSION

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 38 ans, qui a présenté une tumeur myofibroblastique inflammatoire récidivante, métastatique, provoquant une acidose lactique associée à d'autres anomalies biologiques sévères conduisant au décès.

Les TMI ont été initialement décrites dans le poumon, avec de multiples noms différents (xanthome, par exemple), mais elles sont désormais décrites dans tous les sites anatomiques<sup>1</sup>. Dans la série la plus importante de TMI extrapulmonaires (84 cas), réunis dans la littérature par Coffin *et al.*, les localisations abdominales et pelviennes représentaient plus de deux tiers des cas<sup>2</sup>. Le terme de TMI a été proposé par Pettinato *et al.*<sup>3</sup> et a été accepté par l'OMS<sup>4</sup>. Celui-ci définit la TMI comme une tumeur de classe intermédiaire avec un faible risque de transformation maligne et de récurrence locale<sup>5</sup>. C'est une maladie rare qui peut concerner des patients de tout âge, mais de préférence les enfants et les adolescents. Sur le plan histologique, les TMI sont caractérisées par une prolifération de cellules myofibroblastiques, accompagnée d'un infiltrat inflammatoire habituellement riche en plasmocytes<sup>6</sup>.

Les TMI sont asymptomatiques dans la moitié

des cas, mais peuvent être accompagnées de signes cliniques et d'anomalies biologiques telles que de la fièvre, une perte de poids, une symptomatologie douloureuse liée au site d'origine, une anémie, une hypergammaglobulinémie, une thrombocytose et un syndrome inflammatoire<sup>7</sup>.

A notre connaissance, c'est le premier cas de TMI, qui s'est compliqué d'une acidose lactique. Une acidose lactique de type B selon la classification de Cohen-Woods (c'est-à-dire sans hypoxie ou hypoperfusion tissulaire), associée au cancer, a été rapportée dans une série de 31 cas. La plupart étaient associés à des tumeurs malignes hématologiques, en particulier des lymphomes, et seuls quatre cas de tumeurs solides ont été rapportés. Quatre mécanismes ont été proposés pour expliquer ce type d'acidose lactique dans le cancer : une expression aberrante de l'*Insulin-like growth factor-1* (IGF-1), une clearance hépatique anormale de l'acide lactique suite à des anomalies de la néoglucogenèse avec ou sans infiltration maligne, une carence en thiamine et une microembolisation de cellules malignes dans le système vasculaire provoquant un état d'hypoperfusion<sup>8</sup>.

En ce qui concerne les autres anomalies biologiques, l'hypercalcémie paranéoplasique est une entité bien connue, associée à une variété de tumeurs malignes. Le mécanisme étiologique le plus fréquent est la présence de métastases ostéolytiques. Il peut s'agir également d'une hypercalcémie maligne résultant de la sécrétion de Parathyroid hormone-related protein (PTH-rP), dont le dosage n'est plus réalisable en routine en Belgique. L'hypercalcémie peut également provenir de la production de cytokines tels que l'IL-1, l'IL-6, le TGF alpha et le TNF par la tumeur, ce qui stimule les ostéoclastes. Pour certaines tumeurs malignes hématologiques, il peut également y avoir une sécrétion de 1,25-dihydroxyvitamine D par les cellules tumorales, ce qui augmente l'absorption intestinale de calcium<sup>9</sup>. Notre patiente ne présentait pas de métastases osseuses et avait un dosage de l'hormone parathyroïdienne à 7 pg/ml et de la 25-hydroxyvitamine D inférieure à 3 ng/ml. L'hypercalcémie peut donc être due à la production par la tumeur de PTH-rp et de cytokines.

Plusieurs cas d'hypoglycémie maligne ont été rapportés dans la littérature. Cette hypoglycémie peut être vue dans de nombreux types de tumeurs, mais surtout dans les tumeurs mésoenchymateuses de grande taille. La pathogénie de l'hypoglycémie maligne peut impliquer une variété de mécanismes : la consommation excessive de glucose (en cas de tumeur de grand volume principalement), l'altération de la production de glucose au niveau hépatique, l'insuffisance de production d'hormones de contre-régulation (telles que l'hormone de croissance ou le cortisol), ou une sécrétion ectopique ou anormale de l'insuline ou de l'insuline-like growth factor-2 (IGF-II) et des protéines de liaison à l'IGF. Les traitements de cette hypoglycémie maligne comprennent un traitement supportif, comme l'apport de glucose et, dans certains

cas, le Diazoxide (sulfamide non diurétique de la famille des benzothiazines possédant une activité hyperglycémiant essentielle par inhibition de la libération pancréatique d'insuline et par action stimulante sur les catécholamines d'origine médullo-surrénalienne), et un traitement causal c'est-à-dire le traitement de la tumeur<sup>10-12</sup>.

Notre patiente a également présenté durant l'évolution de sa maladie, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Celle-ci est déclenchée par l'interaction entre le facteur tissulaire et le facteur VII. Certaines tumeurs solides sont particulièrement riches en facteur tissulaire et sa libération lors de phénomènes de lyse spontanée ou thérapeutique, ou d'apoptose est alors responsable d'une activation de la coagulation<sup>13</sup>. Le traitement essentiel reste le traitement de la tumeur<sup>14</sup>.

Les TMI sont considérées dans la classification OMS 2014 comme des tumeurs de malignité intermédiaire en raison de la possibilité pour ces tumeurs de récidiver, de développer des métastases et de présenter une anomalie non aléatoire de la bande chromosomique 2p23 conduisant à un remaniement génique intéressant le gène ALK<sup>5,15</sup>.

L'exérèse chirurgicale la plus complète possible est le traitement de référence pour la majorité des TMI. L'excision de la lésion peut conduire à la disparition des symptômes cliniques et biologiques<sup>16</sup>. Ceci a été démontré dans notre cas. En effet, après la chirurgie, nous avons observé une amélioration de toutes les anomalies biologiques. Le traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients présentant un réarrangement du gène ALK suggère un espoir thérapeutique en cas de TMI récidivante. Compte tenu de la dégradation clinique et biologique observée, notre patiente n'a pas été en mesure de recevoir le Crizotinib.

## CONCLUSION

Nous rapportons le cas exceptionnel d'une TMI, compliquée d'une acidose lactique et d'autres anomalies biologiques telles qu'une hypercalcémie, une hypoalbuminémie, une hypoglycémie et une coagulation intravasculaire disséminée. De plus, le comportement de la tumeur était très agressif avec de multiples récurrences et apparition de métastases à distance.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM : Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma and related lesions : a historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol* 1998 ; 15(2) : 102-10
2. Coffin CM, Watters J, Priest JR, Dehner LP : Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor) : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19(8) : 859-72

3. Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, Dehner LP : Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma). Clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol* 1990 ; 94(5) : 538-46
4. Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F : WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. IARC 2013
5. Coffin CM, Fletcher JA : Inflammatory myofibroblastic tumor. World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. IARC 2002 ; 91-3
6. Sirvent N, Coindre JM, Pedeutour F : Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires. *Ann Pathol* 2002 ; 22 : 453-60
7. Coffin CM, Hemphrey PA, Dehner LP : Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor : a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol* 1998 ; 15 : 85-101
8. Ruiz JP, Singh AK, Hart P : Type B Lactic Acidosis Secondary to Malignancy : Case Report, Review of Published Cases, Insights into Pathogenesis, and Prospect for Therapy. *The Scientific World Journal* 2011 ; 11 : 1316-24
9. Guise TA, Mundy GR : Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998 ; 19 : 18-54
10. Le Roith D : Tumor-induced hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1999 ; 341 : 757-8
11. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P : Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1988 ; 319 : 1434-40
12. Sato R, Tsujino M, Nishida K, *et al.* : High molecular weight form insulin-like growth factor II-producing mesenteric sarcoma causing hypoglycemia. *Intern Med.* 2004 ; 43 : 967-71
13. Colman RW, Rubin RN : Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Sem. Oncol.* 1990 ; 17 : 172-86
14. Levi M, Ten Cate H : Disseminated intravascular coagulation. *N. Eng. J. Med* 1999 ; 341 : 586-92
15. Cole B, Zhou H, McAllister N, Afify Z, Coffin CM : Inflammatory myofibroblastic tumor with thrombocytosis and unique chromosomal translocation with ALK rearrangement. *Arch Pathol Lab Med* 2006 ; 130 : 1042-5
16. Coffin CM, Hemphrey PA, Dehner LP : Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol* 1998 ; 15 : 85-101

**Correspondance et tirés à part :**

A.-P. MEERT  
 Institut Jules Bordet  
 Rue Héger Bordet 1  
 1000 Bruxelles  
 E-mail : ap.meert@bordet.be

Travail reçu le 6 novembre 2014 ; accepté dans sa version définitive le 20 mars 2015.