

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Présentation clinique atypique d'un neuroblastome chez un nourrisson

G. DAUPHIN (1), P. COSTA DE ARAUJO (2), P. FORGET (3), P. LEROY (4), L. RAUSIN (5), M. DEMARCHE (6)

RESUME : Une jeune patiente, âgée de six semaines, est hospitalisée pour prolapsus rectal et constipation isolée. L'exploration démontre l'existence d'un neuroblastome (NB), induisant une compression médullaire, responsable des troubles sphinctériens. À l'occasion de cette observation, nous rappelons que le NB, s'il occupe le deuxième rang des tumeurs solides de l'enfant, est la tumeur maligne la plus fréquente du nourrisson. Son diagnostic est difficile en raison de sa rareté et de la variabilité de sa présentation clinique. Une stadification nouvelle, focalisée sur l'imagerie, a récemment été proposée par l'International Neuroblastoma Risk Group. Sauf dans ses formes localisées, aisément résecables, sans sacrifice d'organe noble, la chimiothérapie est le premier traitement recommandé.

Mots clés : Pédiatrie - Tumeur solide - Cancer - Neuroblastome - Troubles sphinctériens

ATYPICAL CLINICAL PRESENTATION OF A NEUROBLASTOMA
IN AN INFANT

SUMMARY : A babygirl, aged six weeks, was hospitalized for rectal prolapse and isolated constipation. The investigation revealed a neuroblastoma (NB) inducing a medullar compression responsible for the sphincter disorders. NB is second among pediatric solid tumors, but is the most frequent cancer among infants. Its diagnosis is difficult because of its rarity and the variety of its symptoms. A new stadification, based on imaging, has recently been proposed by the International Neuroblastoma Risk Group. With the exception of its localized, easily resectable forms, NB is best treated by chemotherapy.

KEYWORDS : Pediatrics - Solid tumors - Cancer - Neuroblastoma - Sphincter disorders

PRÉSENTATION DU CAS

Nous rapportons l'histoire d'une jeune patiente âgée de 6 semaines qui se présente aux urgences pédiatriques pour un problème de constipation majeure accompagnée d'une fissure anale et d'un prolapsus rectal aux efforts de défécation.

La grossesse et l'accouchement se sont passés sans difficulté particulière. L'enfant avait déjà été investiguée pour sa constipation et le prolapsus rectal : le test à la sueur était négatif permettant d'exclure une mucoviscidose.

À l'examen clinique, on retrouve le prolapsus. L'anus, de morphologie normale, est correctement positionné. L'examen du sacrum et du périnée est normal.

La patiente est hospitalisée pour bilan. Une échographie abdomino-pelvienne est demandée. Celle-ci révèle une formation macronodulaire hyperéchogène, apparemment encapsulée, faiblement vascularisée et refoulant le rein gauche en dehors (fig. 1). On complète l'examen par

une échographie médullaire qui montre un élargissement du canal rachidien, occupé par une formation isoéchogène «en sablier».

La réévaluation clinique par une neuropédiatrie objective une paraparésie, en plus des troubles sphinctériens, et des réflexes archaïques de marche anormaux.

Des potentiels évoqués somesthésiques des membres inférieurs obtenus après stimulation du nerf sciatique poplité interne gauche révèlent des réponses très hypovoltées, traduisant une atteinte axonale importante.

À la biologie, le marqueur tumoral «Neurone Specific Enolase» (NSE) est augmenté à 5 fois la valeur normale (60 µg/l, normale : 12,5 µg/l).

Une résonance magnétique nucléaire (RMN) abdomino-pelvienne est alors demandée (fig. 2) dans le but de préciser l'atteinte médullaire. On confirme la présence d'une masse au pôle postéro-inférieur du rein gauche, de signal hétérogène, mesurant 4,3 cm d'axe céphalo-caudal. Cette formation tissulaire infiltre le canal rachidien lombaire en passant par les forams L1/2, L2/3 et L3/4 et mesure 3,6 cm dans sa composante intra-canaulaire. Les muscles paralombaires postérieurs gauches sont infiltrés. Ces images sont très évocatrices d'un neuroblastome en sablier.

Le reste du bilan d'extension (CT-scanner thoracique, échographie hépatique et ponction de moelle osseuse) est négatif. La scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine marquée à l'iode

(1) Assistante, Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Etudiant, 4^{ème} Master, Université de Liège.

(3) Pédiatre, Département d'Oncologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.

(4) Pédiatre, Service de Neurologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.

(5) Radiologue, Service d'Imagerie médicale, CHR Citadelle, Liège.

(6) Chirurgien, Service de Chirurgie Pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.

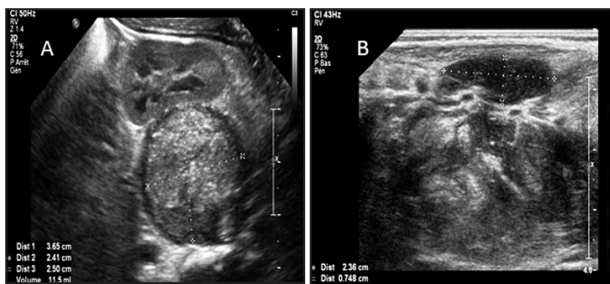


Figure 1. (A) Echographie abdomino-pelvienne : lésion paralombaire et intra-canaulaire gauche trilobulaire dont la composante paralombaire antérieure est la plus volumineuse (12cc) et refoule le rein gauche en dehors. (B) Echographie médullaire : élargissement du canal rachidien.

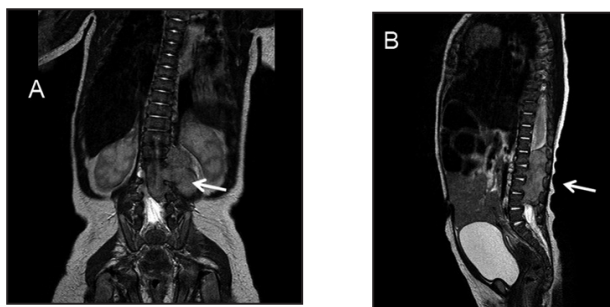


Figure 2. RMN en coupe coronale (A) et sagittale (B) en pondération T2 après injection de gadolinium. Cette formation tissulaire (flèche) infiltre le canal rachidien lombaire en passant par les foramens gauches de L1 à L4. La composante intra-canaulaire mesure 3,6 cm d'axe céphalo-caudal. Le cône terminal n'est plus défini et les espaces liquidiens ne sont plus démontrés. Le volume tumoral dans sa composante extra-canaulaire est de 16,55 cm³ et dans sa composante intra-canaulaire de 6,06 cm³.

123 (MIBG 123) visualise la masse, mais n'objective aucune autre lésion.

Une biopsie chirurgicale est réalisée dans la foulée, associée à la pose d'un port-à-cath.

L'histologie correspond à un neuroblastome peu différencié, sans amplification de l'oncogène N-Myc.

Le traitement consiste en une chimiothérapie première associant carboplatine, VP16 et de hautes doses de dexaméthasone intra-veineuse, selon le protocole européen «European low and intermediate risk neuroblastoma».

Cliniquement, l'évolution est favorable puisque, dès la première cure de chimiothérapie, le prolapsus rectal disparaît, le transit intestinal se régularise et on assiste à une quasi-normalisation de la mobilité des membres inférieurs.

Sur le plan iconographique, la réponse au traitement est évaluée par RMN après chaque cure de chimiothérapie (fig. 3), afin de suivre le résidu tumoral qui fera peut-être l'objet d'une exérèse secondaire en cas de persistance au-delà de l'âge de 18 à 24 mois.

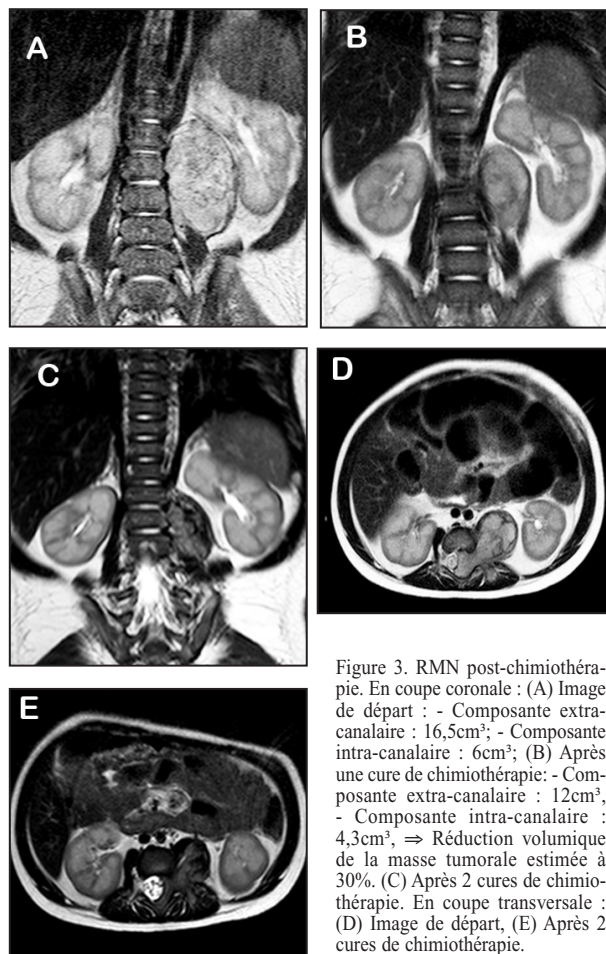


Figure 3. RMN post-chimiothérapie. En coupe coronale : (A) Image de départ : - Composante extra-canaulaire : 16,5cm³; - Composante intra-canaulaire : 6cm³; (B) Après une cure de chimiothérapie: - Composante extra-canaulaire : 12cm³, - Composante intra-canaulaire : 4,3cm³, ⇒ Réduction volumique de la masse tumorale estimée à 30%. (C) Après 2 cures de chimiothérapie. En coupe transversale : (D) Image de départ, (E) Après 2 cures de chimiothérapie.

DISCUSSION

Le neuroblastome (NB) est une tumeur maligne dérivée des cellules de la crête neurale, progénitrices du système nerveux sympathique. Il arrive au deuxième rang des tumeurs solides de l'enfant, après les tumeurs du système nerveux central. C'est cependant la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson puisqu'il représente 45 à 68% des tumeurs solides malignes en période néonatale (1).

Aucun facteur génétique ou environnemental ne semble prédisposer à l'apparition d'une telle tumeur, même si une incidence accrue est décrite chez les enfants porteurs d'une maladie de Von Recklinghausen. Très rarement, le NB est associé à d'autres syndromes : maladie de Hirschsprung, syndrome d'Ondine (2).

Du fait de son origine, le NB peut siéger tout le long du système nerveux sympathique et dans la partie interne de la glande surrénale. Il est le plus souvent localisé au niveau du rétropéritoine. Dans 60% des cas, la maladie est déjà au stade métastatique au moment du diagnostic; les

principaux sites métastatiques étant l'os, le foie, les ganglions et la peau.

Le diagnostic de NB n'est pas un diagnostic facile, en raison de sa rareté, de l'âge des enfants concernés et, surtout, de la présentation clinique très variable et souvent trompeuse. En effet, les signes révélant un NB dépendent essentiellement de sa localisation primitive, mais aussi de la présence ou non de métastases et du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Ainsi, il faut savoir évoquer ce diagnostic face à une douleur abdominale traînante ou aiguë (en cas d'hémorragie tumorale), des douleurs pelviennes, des troubles neurologiques (paraparésie, troubles de la miction ou de la défécation, ...), des signes respiratoires banals sans étiologie infectieuse (en cas de localisation thoracique), une altération de l'état général, une diarrhée liquide incoercible due à la sécrétion tumorale de Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), un syndrome catécholaminergique (flush, sueurs, hypertension artérielle), un syndrome cérébelleux associé à une ataxie oculaire (syndrome de Kinsbourne). Des symptômes liés à la présence de métastases doivent attirer l'attention : douleurs osseuses associées à une éventuelle boiterie, ecchymoses péri-orbitaires avec exophtalmie en rapport avec des métastases osseuses orbitaires (syndrome de Hutchinson), adénopathies, nodules cutanés bleutés, hépatomégalie monstrueuse chez un nourrisson (syndrome de Pepper) (2).

Dans le cas d'un NB en sablier, le diagnostic est tout aussi difficile. Suite à la compression médullaire, les symptômes qui dominent le tableau clinique associent essentiellement des déficits neurologiques moteurs et sphinctériens. Certes, les troubles de la marche et de la continence urinaire et/ou fécale chez un enfant ayant acquis la propreté alertent assez facilement parents et soignants. Par contre, le diagnostic chez le nourrisson est beaucoup moins évident devant une hypomobilité relative des membres inférieurs et des problèmes de constipation somme toute assez fréquents à cet âge. Pourtant, il est important d'y penser, car les NB en sablier représentent 7 à 15% des NB et touchent préférentiellement le nourrisson qui, en cas de retard diagnostique, peut garder des séquelles neurologiques très invalidantes.

Bien que les signes cliniques d'appel soient parfois peu spécifiques et puissent retarder l'évocation du NB, la confirmation du diagnostic est relativement aisée grâce à la confrontation de divers examens paracliniques.

BIOLOGIQUES

Dosages sanguins du NSE (principal marqueur tumoral du NB), de la ferritine et de la LDH (2 autres marqueurs biologiques à valeur pronostique); dosage des catécholamines urinaires sur urines de 24 heures (positif si la tumeur est sécrétante, soit dans 80% des cas) (3).

RADIOLOGIQUES

L'échographie permet de localiser la tumeur, de la mesurer, de préciser ses relations avec les organes de voisinage et de détecter d'éventuels ganglions à proximité. Les résultats échographiques sont ensuite complétés, selon la localisation, par une tomodensitométrie ou une RMN de façon à préciser les rapports anatomiques et définir la résécabilité.

SCINTIGRAPHIQUES

La scintigraphie au MIBG 123, analogue catécholaminergique, permet de connaître le caractère fixant (80% des cas) ou non de la tumeur primitive; elle est donc indispensable au bilan d'extension et s'avère très utile pour le suivi.

Le bilan d'extension vise surtout à détecter les éventuelles métastases osseuses et médullaires dont la présence conditionne directement le pronostic et le choix thérapeutique. Si la tumeur primitive fixe à la scintigraphie au MIBG 123, les métastases à distance apparaissent au cours de cet examen. Dans le cas contraire, les métastases osseuses sont recherchées par réalisation d'une scintigraphie au technétium. En cas de positivité de celle-ci, des radiographies standards sont réalisées au niveau des zones fixantes pour évaluer le risque fracturaire. L'infiltration médullaire est, quant à elle, recherchée sur des prélèvements de moelle osseuse multiples, permettant une étude cellulaire et histologique.

Une biopsie «chirurgicale» est recommandée si la tumeur est inopérable, de façon à préciser l'analyse histologique et cytogénétique (caryotype, ploïdie, recherche de délétion 1p ou de gain 17q). Enfin, le fragment tumoral fait aussi systématiquement l'objet d'une étude par biologie moléculaire à la recherche de l'amplification de l'oncogène N-myc. Au-delà de 3 à 10 copies de ce gène, on considère que le pronostic devient défavorable et que la prise en charge thérapeutique doit être intensifiée. Pour cette raison, cette analyse est devenue une composante essentielle de l'évaluation diagnostique de routine des patients souffrant d'un NB (4).

Au terme de ce bilan, on peut définir la stadification du NB selon la classification internatio-

nale INSS (International Neuroblastoma Staging System), dérivée de la classification d'Evans (5) (fig. 4). Celle-ci permet, au même titre que certains facteurs pronostiques biologiques (tableau I) et l'âge de l'enfant au moment du diagnostic (<1 an : bon pronostic, >1 an : pronostic plus défavorable), de définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée associant, selon des schémas précis, chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.

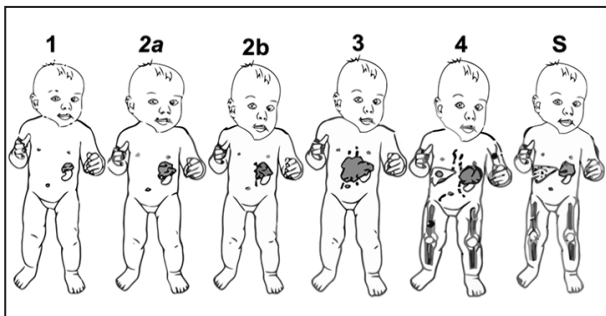


Figure 4. Illustration du Système de Stadification International du Neuroblastome (INSS). Stade 1: tumeur localisée, ganglions homolatéraux et controlatéraux négatifs. Stade 2a: Tumeur localisée, exérèse macroscopiquement incomplète, ganglions homolatéraux non adhérents négatifs en histologie. Stade 2b: Tumeur localisée, exérèse complète ou non, ganglions homolatéraux non adhérents positifs, ganglions controlatéraux négatifs. Stade 3: Tumeur unilatérale inopérable croisant la ligne médiane, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale; ou tumeur unilatérale localisée avec envahissement des ganglions controlatéraux. Stade 4: Toute tumeur avec dissémination à distance: ganglionnaire, osseuse, médullaire, hépatique, cutanée, ou autre (sauf stade 4S). Stade 4S: Age < 1 an, tumeur localisée (stade 1, 2a, ou 2b), avec dissémination limitée à la peau, au foie, et/ou à la moelle osseuse (mais avec infiltration < 10%, et scintigraphie MIBG négative au niveau du squelette), sans métastase osseuse radiologique (5).

TABLEAU I. INTERPRÉTATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES (3).

| | | Favorable | Péjoratif |
|---|-----------------|------------------|-------------------|
| S | Ferritine | <150 | >150 |
| A | (ng/ml) | | |
| N | LDH | <2N | >2N |
| G | NSE (ng/ml) | <12,5 | >150 |
| T | Ploïdie* | Hyperdiploïde | "Near" Triploïde, |
| U | | "Near" Diploïde, | Tétraploïde |
| M | Caryotype | Euploïde | Délétion 1p**, |
| E | | | Gain d'un |
| U | | | segment 17q*** |
| R | Oncogène N-Myc, | NON Amplifié | Amplifié |

* Schématiquement, les neuroblastomes se répartissent en deux groupes, en fonction de leur ploïdie :
 - Les tumeurs diploïdes/tétraploïdes comportent des remaniements chromosomiques (pertes, gains, amplifications) traduisant une instabilité génomique.
 - Les tumeurs péri-triploïdes du fait de gains de chromosomes entiers, traduisant une instabilité mitotique (9).
 ** Un gène suppresseur de tumeur est localisé au niveau du chromosome 1p.
 *** Altération génétique la plus fréquente, en rapport avec des translocations déséquilibrées (9).

La chirurgie est indiquée pour les tumeurs localisées, résécables sans sacrifice d'organe noble.

En cas d'inopérabilité, une chimiothérapie néo-adjuvante est administrée (6). Différentes chimiothérapies sont utilisées, associant cyclophosphamide et vincristine; VP-16 et carboplatine; cyclophosphamide, adriamycine et vincristine; cisplatine et VP-16. Dans les formes de plus mauvais pronostic, une chimiothérapie plus lourde avec greffe de cellules souches est réalisée (7).

La radiothérapie est limitée au maximum en pédiatrie, en raison du risque majeur de séquelles radiques chez l'enfant de moins de cinq ans. Elle conserve tout de même de rares indications: irradiation du site primitif d'un NB avec amplification de l'oncogène N-myc après chimiothérapie et chirurgie complète, irradiation hépatique à faibles doses dans certains cas de syndrome de Pepper et radiothérapie à visée antalgique sur des métastases osseuses très douloureuses.

A la fin de l'année 2011, dans le cadre d'un très récent consensus du groupe INRG (International Neuroblastoma Risk Group), les lignes directrices de stadification des tumeurs neuroblastiques ont été révisées, se focalisant davantage sur l'imagerie, c'est-à-dire sur les «facteurs de risque définis par l'image» (8). Par rapport à l'ancienne classification INSS citée ci-dessus, cette nouvelle classification met l'accent non pas sur la résécabilité chirurgicale de la tumeur, mais bien sur les caractéristiques de l'image en question (tableau II). Cette optimisation de l'image justifie encore plus l'utilisation d'un examen complémentaire tel que l'échographie, la tomодensitométrie, la scintigraphie et/ou la RMN.

TABLEAU II. DESCRIPTION DE LA NOUVELLE STADIFICATION FOCALISÉE SUR L'IMAGERIE DE L'INRG (INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP) (8).

| Stade de la tumeur | Description |
|--------------------|--|
| L1 | Tumeur localisée ne comportant pas de structures vitales, telles que définies par la liste des «facteurs de risque définis par l'image», et confinée à un compartiment du corps. |
| L2 | Tumeur loco-régionale avec présence d'un ou plusieurs «facteurs de risque définis par l'image». |
| M | Métastases à distance (à l'exception du stade MS). |
| MS | Métastases chez les enfants de moins de 18 mois, avec des métastases confinées à la peau, au foie et/ou à la moelle osseuse. |

En définitive, cette nouvelle stadification permet surtout une standardisation de la stratégie thérapeutique à partir d'un consensus d'imagerie médicale, sans doute plus aisément reproductible, permettant dès lors une uniformité de prise en charge des patients atteints de NB.

Globalement, on peut considérer le NB comme une tumeur de relativement bon pronostic oncologique. Pour les formes localisées, sans amplification de l'oncogène N-myc (70 à 80% des cas), la probabilité de guérison atteint les 80 à 90%. En cas d'amplification de l'oncogène N-Myc, les tumeurs sont plus agressives. L'attitude intensive actuelle (chimiothérapie, irradiation et greffe) a permis d'améliorer significativement leur pronostic (2).

Pour les NB au stade métastatique (60% des cas), le pronostic diffère en fonction de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic : 70% de guérison avant un an et 30% après un an (7).

Pour les NB en sablier, outre le pronostic oncologique, il convient de considérer le pronostic neurologique lié à la compression médullaire. Le traitement neurochirurgical, antérieurement préconisé, est un traitement lourd, associant au risque de séquelles neurologiques, un risque orthopédique de déformation scoliotique du rachis qui impose une surveillance jusqu'à la fin de la croissance. C'est pour cette raison qu'une chimiothérapie première est actuellement recommandée.

CONCLUSION

Le NB est une tumeur très polymorphe. Au travers de cette observation, nous voulons mettre l'accent sur l'atypie de la présentation clinique: prolapsus rectal et constipation «isolée» chez une patiente très jeune.

Le diagnostic de NB n'est certainement pas le premier auquel il faut penser. Initialement, il semble important d'exclure une mucoviscidose, une maladie de Hirschsprung ou une malformation ano-rectale mineure.

Une fois ces étiologies écartées, il convient de poursuivre les explorations et, notamment, de rechercher une cause de compression médullaire responsable des troubles sphinctériens. A ce titre, il nous paraît capital d'insister sur l'impérative nécessité d'un examen clinique complet et minutieux, comprenant un examen neurologique de bonne qualité.

On retiendra de ce cas clinique que les NB arrivent au deuxième rang des tumeurs solides de l'enfant, et que leur variante en sablier touche préférentiellement les nourrissons qui, en cas de

retard diagnostique, peuvent garder des séquelles neurologiques invalidantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Michalowski MB, Rubie H, Michon J, et al.— Neonatal localized neuroblastoma: 52 cases treated from 1990 to 1999. *Archives de pédiatrie*, 2004, **11**, 782-788.
2. Andon A, Pein F, Valteau-Couanet D, et al.— *Le Neuroblastome*. septembre 2004. Institut Gustave-Roussy — <http://www.igr.fr> — Consultation du 5 mai 2011.
3. Piette C, Dresse MF, Forget P, et al.— Les neuroblastomes de l'enfant. A propos de 23 cas. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 173-180.
4. Favrot MC, Ambros P, Schilling F, et al.— Comparison of the diagnostic and prognostic value of biological markers in neuroblastoma. Proposal for a common methodology of analysis. SENSE group. *Ann Oncol*, 1996, **7**, 607-611.
5. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. — The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system : an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 289-297.
6. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H et al.—Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer*, 2008, **99**, 1027-1033.
7. Plantaz D.— Neuroblastome ou sympathoblastome, janvier 2004. Université de Médecine de Grenoble — <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/> — Consultation du 5 mai 2011.
8. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C et al.— Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*, 2011, **261**, 243-257.
9. Michon J, Couturier J, Brisse H et al.— Neuroblastomes : rôles respectifs de la clinique, de l'imagerie, de la pathologie et de la biologie dans les décisions thérapeutiques. *Médecine thérapeutique Pédiatrie*, 2003, **6**, 172-184.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Martine Demarche, Service de chirurgie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : martine.demarche@chrcitadelle.be