

Quiz FMH 39/FMH-Quiz 39

Description du cas

Un garçon de 4 ans avec une aniridie se présente avec une masse intra-abdominale.

Question

Quel diagnostic associez-vous à cette présentation?

- A: Neuroblastome
- B: Lymphome
- C: Hépatoblastome
- D: Tératome
- E: Néphroblastome



Fallbeschreibung

Bei einem 4-jährigen Knaben mit Aniridie liegt eine intraabdominale Raumforderung vor.

Frage

Welche Diagnose assoziieren Sie mit diesen Befunden?

- A: Neuroblastom
- B: Lymphom
- C: Hepatoblastom
- D: Teratom
- E: Nephroblastom



Réponse

E

Commentaires

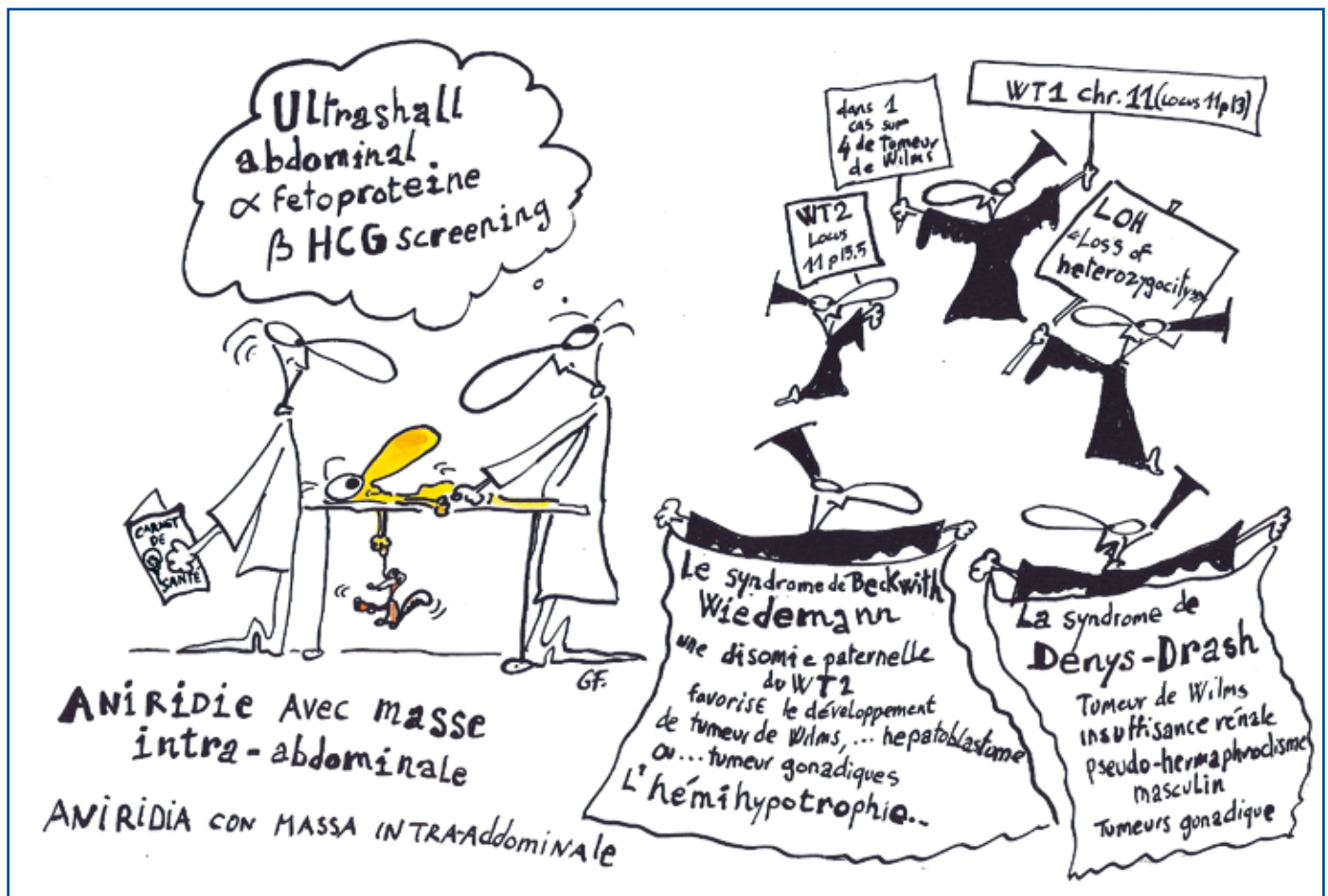
Nicolas X. von der Weid, Lausanne

La réponse juste, assez facile me semble-t-il, est la réponse E: **néphroblastome** ou **tumeur de Wilms**, du nom d'un chirurgien qui l'a décrite en 1899 dans une monographie de 90 pages. Cette tumeur rénale embryonnaire est généralement sporadique et représente le 6% des tumeurs malignes pédiatriques. L'âge typique au diagnostic est en général légèrement inférieur à celui mentionné dans ce cas et se situe plutôt vers 2 ou 3 ans. Des mécanismes génétiques complexes sont à la base du développement de ces tumeurs: d'une part des mutations dans des gènes suppresseurs de tumeur comme le WT1 sur le chromosome 11 (locus 11p13), retrouvées dans 1 cas sur 4 environ, plus rarement du WT2 (locus 11p15.5) et quelques autres encore plus rares; d'autre part un mécanisme appelé perte d'hétérozygotie (LOH pour «loss of heterozygosity») dans lequel l'un des allèles parentaux est perdu.

Ces LOH portent le plus souvent (40% des cas) sur le locus 11p, plus rarement sur 1p, 7p ou 16q. L'intégrité du locus 11p13 (WT1) est importante non seulement pour la protection contre le développement d'une tumeur de Wilms mais surtout, embryologiquement, pour permettre le développement normal du système uro-génital et d'autres, en particulier le système nerveux central. C'est la raison pour laquelle des mutations germinales du WT1 conduisent à des tumeurs de Wilms combinées à d'autres anomalies, telles qu'on peut les rencontrer dans le WAGR où la tumeur est associée à des malformations uro-génitales, une aniridie (comme notre patient) et un retard mental. Dans le syndrome de Denys-Drash, une mutation ponctuelle dans les cellules germinales va entraîner une tumeur de Wilms (généralement bilatérale) associée à une insuffisance rénale sur syndrome néphrotique, un pseudo-hermaphrodisme masculin et des tumeurs gonadiques. Dans le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), il existe une disomie paternelle du WT2 qui favorise le développement de tumeurs de Wilms, mais aussi d'autres néo-

plasies, comme l'hépatoblastome ou plus rarement des tumeurs gonadiques. L'hémihypertrophie qui peut faire partie du BWS ou être «isolée» est également associée à une fréquence plus élevée des mêmes tumeurs. On recommande donc chez ces enfants un screening par US abdominal, α foeto-protéine et β -HCG aux 3 mois pendant les 5 à 6 premières années de vie.

En ce qui concerne le screening des enfants porteurs d'une aniridie, il faut faire la réflexion suivante. L'aniridie peut être isolée ou syndromatique. Dans les cas d'aniridie isolée, l'histoire familiale est en général positive et l'on retrouve des mutations dans le gène PAX6, localisé juste en-aval (télocentriquement) du WT1 sur le locus 11p13; dans les formes d'aniridie syndromatique (en général sporadiques, elles), les mutations ou délétions sont de plus grande taille et touchent ainsi les 2 gènes PAX6 et WT1. Chaque enfant porteur d'une aniridie devrait ainsi bénéficier en premier lieu d'une analyse de biologie moléculaire du locus 11p13; si l'anomalie génétique ne touche que le PAX6 (WT1 intact), le risque de voir



se développer une tumeur de Wilms chez cet enfant est le même que dans la population générale et il n'y pas lieu d'effectuer un screening par US abdominaux. Si on contraire, la mutation/délétion touche le PAX6 et le WT1, un tel screening aux 3 mois jusqu'à l'âge de 5 à 6 ans est recommandé.

Le traitement actuel des tumeurs de Wilms est bien codifié, associant chirurgie et chimiothérapie (la radiothérapie est réservée aux stades avancés), et permet des taux de guérison très élevés.

Le **neuroblastome** est la tumeur solide pédiatrique la plus fréquente (7 à 8% de toutes les néoplasies de l'enfant) si l'on excepte les tumeurs cérébrales. Il peut se localiser tout au long des chaînes ganglionnaires sympathiques latéro-vertébrales ou dans les surrénales. La localisation abdominale est la plus fréquente. Il s'agit d'une tumeur embryonnaire du tissu nerveux sympathique, les tumeurs pouvant montrer différents stades de maturation entre le vrai neuroblastome (malin) et le ganglioneurome (bénin). L'âge moyen au diagnostic est de 2 ans, 90% des neuroblastomes sont diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. Des anomalies génétiques, dont la plus connue est l'amplification de l'oncogène N-myc, jouent un rôle central dans la pathogenèse et le comportement de ces tumeurs, donc pour le pronostic. Ces tumeurs sécrètent typiquement des précurseurs des cathécolamines (dopamine, acide homovanilique [HVA] et vanilylmandélique [VMA]) qui peuvent être dosées dans les urines de 24h et permettent, hormis le diagnostic, un suivi de la réponse tumorale. Un autre examen important dans le staging et le suivi de ces maladies est la scintigraphie au MIBG (méthyl-iodo-benzyl-guanidine), substance se fixant spécifiquement dans les cellules adrénergiques. La maladie est souvent (40% des cas) avancée lors du diagnostic, surtout chez l'enfant âgé de plus de 18 mois; elle peut alors infiltrer autant l'os que la moëlle osseuse.

Le traitement des neuroblastomes repose sur la combinaison chirurgie (parfois seule pour les stades localisés) et chimiothérapie. La radiothérapie peut être importante pour le contrôle local de la maladie, surtout dans les stades avancés (III et IV), ainsi que pour certaines tumeurs inopérables de part leur localisation. Le pronostic est excellent dans les formes localisées et chez l'enfant jeune

(jusqu'à 18 mois, pour autant que le N-myc ne soit pas amplifié) mais reste mauvais dans les stades avancés (IV surtout), malgré une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules-souches autologues complétée par l'administration d'acide cis-rétinoïque favorisant la maturation des cellules tumorales. Les études cliniques actuelles testent l'efficacité de l'adjonction encore d'un anticorps monoclonal dirigé contre un marqueur de surface spécifique aux cellules tumorales: l'anti-GD2.

Les autres réponses mentionnées sont toutes des maladies encore plus rares chez le petit enfant, en particulier les **lymphomes** et les **tératomes** qui apparaissent en général à des âges plus avancés. Si les tératomes (en particulier les formes matures) peuvent être très silencieux sur le plan clinique (masse palpée par hasard, gêne abdominale) et se traitent essentiellement par la chirurgie, les lymphomes sont habituellement assez bruyants: symptômes systémiques comme fièvre, baisse de l'appétit avec perte pondérale, sudations nocturnes, baisse de l'état général ou symptômes locaux (ascite, douleurs abdominales, problèmes respiratoires) et se traitent par la chimiothérapie avec, en général, un bon pronostic.

L'hépatoblastome est une tumeur maligne du foie, typique du petit enfant (0 à 3 ans), mais très rare. La tumeur est en général palpable, voire visible, dans l'hypochondre droit, s'accompagne toujours d'une augmentation massive de l' α FP et parfois d'une puberté précoce lorsque les cellules tumorales sécrètent également de la bHCG. Le diagnostic est en général facile et le traitement, combinant chirurgie et chimiothérapie, très efficace.

Références

- 1) Aune GJ, Serwint JR. Wilms' tumor. *Pediatr Rev* 2008; 29: 142-143.
- 2) Davidoff AM. Wilms' tumor. *Curr Opin Pediatr* 2009 Jun; 21(3): 357-64.
- 3) Brodeur AE, Brodeur GM. Abdominal Masses in Children: Neuroblastoma, Wilms tumor, and Other Considerations. *Pediatr Rev* 1991; 12: 196-206.
- 4) Lee H, Khan R, O'Keefe M. Aniridia: current pathology and management. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 708-715.
- 5) P. Gutjahr. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag, 5. Auflage 2004.

Correspondance

nicolas.von-der-weid@chuv.ch

Antwort

E

Kommentar

Nicolas X. von der Weid, Lausanne

Übersetzung: R. von Vigier, Bern

Die meines Erachtens ziemlich einfache Antwort lautet **Nephroblastom** oder **Wilms-Tumor**, benannt nach jenem Chirurgen, der die Entität 1899 in einer 90-seitigen Monographie beschrieb. Dieser embryonale Nierentumor tritt meist sporadisch auf und stellt 6% der malignen Tumoren bei pädiatrischen Patienten dar. Typischerweise manifestieren sich Nephroblastome bei etwas jüngeren Kindern als in vorliegender Fallbeschreibung, zumeist im Alter von 2–3 Jahren.

Der Entwicklung dieser Tumoren liegen komplexe genetische Mechanismen zugrunde: Einerseits finden sich Mutationen in Tumorsuppressorgenen wie WT1 auf Chromosom 11p13 (25% der Patienten), weniger häufig im WT2 auf Chromosom 11p15.5 und weitere Mutationen noch seltener. Andererseits kann ein Mechanismus, genannt

Verlust der Heterozygotie (loss of heterozygosity, LOH), durch Verlust eines elterlichen Alleles zum Auftreten von Wilms-Tumoren führen. Ein solcher Heterozygotieverlust betrifft in 40% der Fälle den Locus 11p, seltener die Loci 1p, 7p oder 16q. Die Integrität des Locus 11p13 ist nicht nur zum Schutz vor dem Auftreten von Wilms-Tumoren, sondern auch für die normale embryologische Entwicklung des Uro-Genital-Traktes und weiterer Organsysteme, insbesondere des Zentralnervensystems, von Bedeutung. Deshalb führen Keimbahn-Mutationen im WT1 zum Auftreten von Wilms-Tumoren assoziiert mit anderen Anomalien; beim WAGR-Syndrom ist der Tumor assoziiert mit Aniridie wie in vorliegendem Patientenbeispiel, mit uro-genitalen Missbildungen und mit mentaler Entwicklungsverzögerung. Beim Denys-Drash Syndrom führt eine germinale Punktmutation zum Auftreten von (in der Regel bilateralen) Wilms-Tumoren, assoziiert mit nephrotischem Syndrom und Niereninsuffizienz, einem männlichen Pseudohermaphroditismus sowie Tumoren der Gonaden. Eine paternelle Disomie des WT2 beim Wiedemann-Beckwith Syndrom

(WBS) ist mit dem gehäuftem Auftreten von Wilms-Tumoren und seltener auch Hepatoblastomen und Tumoren der Gonaden assoziiert. Eine Hemihypertrophie kann im Rahmen eines WBS oder isoliert vorkommen und ist ebenfalls mit genannten Tumoren assoziiert. Deshalb wird für diese Kinder eine Screening-Untersuchung (Abdomensonographie, α -Foetoprotein, β -HCG) alle drei Monate während der ersten fünf bis sechs Lebensjahre empfohlen.

Betreffend Screening-Untersuchungen bei Kindern mit Aniridie gilt es Folgendes zu beachten: Eine Aniridie kann sowohl isoliert, als auch im Rahmen eines Syndromes vorliegen. Bei isolierter Aniridie besteht zumeist eine positive Familienanamnese und es finden sich Mutationen im PAX6 Gen, welches benachbart zum WT1 telozentrisch auf 11p13 liegt. Bei den meist sporadisch auftretenden Formen von Aniridie im Rahmen einer syndromalen Erkrankung finden sich «grössere» Mutationen, welche die beiden Gene PAX6 und WT1 betreffen. Bei jedem Kind mit Aniridie sollte deshalb primär eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Falls die genetische Veränderung nur



das Gen PAX6 betrifft (WT1 intakt) besteht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Wilms-Tumor im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung; entsprechend erübrigen sich regelmässige Screening-Untersuchungen. Falls jedoch eine Mutation beider Gene (PAX6 und WT1) vorliegt, wird eine Untersuchung mit Abdomensonographie alle drei Monate während der ersten fünf bis sechs Lebensjahre empfohlen.

Die Therapie von Wilms-Tumoren, bestehend aus Chirurgie und Chemotherapie (Radiotherapie nur bei fortgeschrittenen Stadien), ist gut etabliert und zeigt eine sehr hohe Heilungsrate.

Das **Neuroblastom** ist nach den Hirntumoren der zweithäufigste solide Tumor bei pädiatrischen Patienten (7–8% aller Neoplasien bei Kindern). Diese embryonalen Tumoren des sympathischen Nervengewebes gehen vom Grenzstrang des Sympathikus oder vom Nebennierenmark aus und sind am häufigsten abdominal lokalisiert. Dabei können verschiedene Grade der Ausreifung, von Neuroblastom (maligne) bis Ganglioneurom (benigne) vorliegen. Durchschnittlich treten diese Tumoren im Alter von zwei Jahren auf, 90% der Neuroblastome werden bis im Alter von fünf Jahren diagnostiziert. Genetische Anomalien, am bekanntesten die Amplifikation des Onkogenes N-myc, haben einen zentralen Stellenwert in der Pathogenese und dem Verhalten und dadurch auch der Prognose dieser Tumoren. Charakteristischerweise sezernieren diese Tumoren Katecholamine und deren Metaboliten (Dopamin, Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure), die im Sammelurin (24 Stunden) gemessen und dadurch zur Diagnose und Verlaufskontrolle herangezogen werden können. Die Szintigraphie mit MIBG (Meta-Iodbenzylguanidin), einer Substanz die sich spezifisch in den adrenergen Zellen anreichert, stellt eine weitere wichtige Untersuchung für das «staging» und die Verlaufsuntersuchungen dar. Bei der Diagnosestellung ist die Krankheit oft (40%) bereits fortgeschritten, insbesondere bei Kindern älter als 18 Monate; es finden sich dabei Infiltration in Knochen und -mark. Die Therapie basiert auf der Kombination von Chirurgie (in lokalisierten Stadien zum Teil ausschliesslich) und Chemotherapie. Die Radiotherapie kann besonders in fortgeschrittenen Stadien (III und IV) sowie bei Tumoren, die lokalisationsbedingt inoperabel sind, für die lokale Kontrolle der

Tumorausdehnung bedeutungsvoll sein. Bei Vorliegen eines lokalisierten Stadiums und bei jungen Kindern (bis 18 Monate; vorausgesetzt es liegt keine Amplifikation von N-myc vor) ist die Prognose sehr gut. In fortgeschrittenen Stadien (insbesondere IV) ist die Prognose dagegen ungünstig, dies trotz intensiver Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zusätzlicher Behandlung mit cis-Retinsäure, welche eine Reifung der Tumorzellen fördert. Derzeit wird in klinischen Studien die Wirksamkeit einer adjuvanten Therapie mit anti-GD2, einem monoklonalen Antikörper gegen spezifische Oberflächenmarker der Tumorzellen, geprüft.

Die weiteren aufgeführten Auswahlantworten betreffen Erkrankungen, die bei jungen Kindern noch seltener vorkommen; insbesondere **Lymphome** und **Teratome** manifestieren sich in der Regel erst später. Im Gegensatz zu den Teratomen (vor allem reife Formen), die klinisch oft wenig symptomatisch sind (palpable Masse als «Zufallsbefund», Unbehaglichkeit abdominal), finden sich bei Lymphomen zumeist deutliche Symptome und Zeichen: Allgemeinsymptome wie Fieber, Inappetenz mit Gewichtsverlust, Nachtschweiss und reduzierter Allgemeinzustand sowie lokale Symptome/Zeichen (Aszites, Abdominalschmerzen, respiratorische Probleme). Die Behandlung von Lymphomen erfolgt mittels Chemotherapie, wobei die Prognose zumeist gut ist.

Beim **Hepatoblastom** handelt es sich um einen sehr seltenen, malignen Tumor der Leber, der typischerweise im Säuglings- und Kleinkindesalter auftritt (0 bis 3 Jahre). Der Tumor ist meist palpabel oder gar äusserlich sichtbar und laborchemisch durch eine massive Erhöhung des α -Foetoprotein charakterisiert. Falls die Tumorzellen auch β -HCG sezernieren kann es zudem zu einer Pubertas praecox kommen. Die Diagnose ist meist einfach zu stellen und die Kombinationstherapie mit Chirurgie und Zytostatika ist sehr effizient.

Korrespondenzadresse

nicolas.von-der-weid@chuv.ch