

FAITS CLINIQUES

Exophtalmie progressive révélant un neuroblastome : à propos d'un cas

Progressive ocular proptosis revealing neuroblastoma: a case report.

Ammari Wafa^{1,3}, Maaloul Sahar^{1,3}, Zaghdoudi Asma^{1,3}, Choura Racem⁴, Mbarek Sameh^{1,3}, Khairallah Molka^{1,3}, Ben Hamouda Hechmi^{2,3}, Mahmoud Anis^{1,3}, Messaoud Riadh^{1,3}¹ Service d'Ophtalmologie, CHU Taher Sfar Mahdia 5100, Tunisie.² Service de Pédiatrie, CHU Taher Sfar Mahdia 5100, Mahdia³ Faculté de Médecine de Monastir, Université de Monastir, Monastir, Tunisie.⁴ Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Mots-clés Exophtalmie, neuroblastome, métastases, chimiothérapie, pronostic.	Résumé Introduction. Le neuroblastome est une tumeur maligne du système nerveux sympathique. Elle représente la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente du nourrisson. Sa présentation clinique initiale est très variable. Elle dépend du site de la tumeur primitive et du siège des métastases. Nous rapportons un cas d'exophtalmie unilatérale comme présentation orbitaire initiale d'un neuroblastome de la surrénale. Méthodes. Rapport d'un cas clinique et revue de la littérature Résultats. Nous rapportons l'observation d'un nourrisson de 13 mois ayant présenté une exophtalmie unilatérale irréductible rapidement évolutive, dont le bilan étiologique a découvert un neuroblastome surrénalien. Malgré la chimiothérapie néoadjuvante intensive administrée, l'évolution était fatale au bout de trois mois. Une revue de la littérature nous a permis de rechercher les manifestations oculaires et orbitaires initiales du neuroblastome et d'étudier leur implications pronostiques. Conclusion. Une exophtalmie unilatérale rapidement évolutive chez l'enfant doit faire évoquer le diagnostic de métastase orbitaire d'un neuroblastome. La localisation orbitaire initiale est d'emblée associée à un mauvais pronostic.
--	---

Key-words Proptosis, neuroblastoma, metastasis, chemotherapy, prognosis	Abstract Background. Neuroblastoma is a malignant tumor of the sympathetic nervous system. It is the most common extracranial solid tumor in infants. Its initial clinical presentation is very variable, depending on the site of the primary tumor and the site of the metastases. We report a case of unilateral proptosis as the initial orbital presentation of adrenal neuroblastoma. Methods. A clinical case report and literature review. Results. We report the case of a 13-month-old infant who presented with rapidly progressive irreducible unilateral proptosis. The etiological assessment revealed adrenal neuroblastoma. Despite intensive chemotherapy, the evolution was fatal after three months. A review of the literature allowed us to investigate the initial ocular and orbital manifestations of neuroblastoma, and to study their impacts on the prognosis. Conclusion. Rapidly progressive unilateral proptosis in children should suggest the diagnosis of orbital metastasis of neuroblastoma. Initial orbital location is highly associated with a poor prognosis.
---	---

Introduction

Le neuroblastome ou sympatho-blastome est une tumeur maligne de type embryonnaire, appartenant au groupe des tumeurs de la crête neurale [1]. Il constitue le cancer solide extra-crânien le plus fréquent chez l'enfant [2]. Il représente 7 à 8% des cancers infantiles [3]. L'âge moyen de survenue est de 17 mois [1]. Sa présentation clinique est variable, allant d'une tumeur localisée spontanément régressive à une tumeur invasive et rapidement métastatique [2]. Un enfant sur six présente des manifestations oculaires, dont 3% seulement sont isolées [4]. Une présentation initiale orbitaire est assez fréquente, rapportée le plus souvent dans la littérature par des cas isolés et associée à un mauvais pronostic [4]. Nous rapportons le cas d'un nourrisson ayant présenté initialement une exophtalmie unilatérale gauche, dont le bilan étiologique a révélé un neuroblastome surrénalien.

Observation clinique

Il s'agissait d'un nourrisson, de sexe masculin, âgé de 13 mois, sans antécédents pathologiques, ramené par ses parents pour une exophtalmie unilatérale gauche, constatée depuis dix jours et rapidement progressive. Il était issu d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré, avec une grossesse menée à terme, et un accouchement par césarienne pour un utérus quadri-cicatriciel. Les parents ont infirmé la présence de cas similaires dans la famille. L'examen ophtalmologique a objectivé une exophtalmie de l'œil gauche, axiale, non réductible, non pulsatile (**Figure 1A**). L'oculomotricité était conservée. L'examen du segment antérieur et du fond d'œil étaient sans anomalies. L'évolution était marquée par une aggravation rapide de l'exophtalmie et l'installation de signes inflammatoires locaux à type de chémosis, rougeur et sécrétions purulentes, de tuméfaction orbitaire latérale

*Auteur correspondant:

Wafa Ammari

E-mail : wafa.ammari@yahoo.fr

Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Taher Sfar Mahdia, Faculté de Médecine de Monastir, Tunisie.

gauche au septième jour d'hospitalisation (**Figure 1B**), et d'un abcès cornéen d'origine bactérienne au dixième jour (**Figure 1C**).

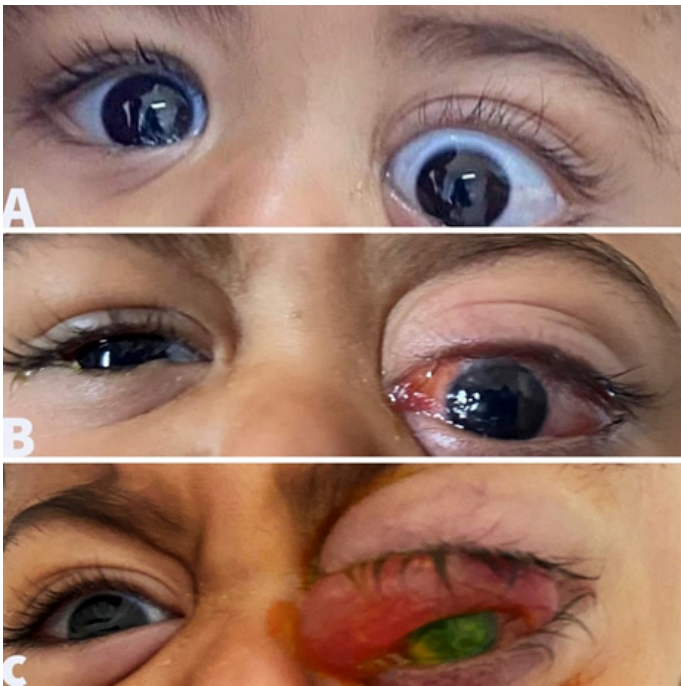


Figure 1. (A) Photographie objectivant une exophtalmie unilatérale gauche isolée à J1 d'hospitalisation. (B) Aggravation de l'exophtalmie avec lagophtalmie et apparition d'une rougeur oculaire, d'un chémosis, de sécrétions purulentes et d'une tuméfaction orbitaire latérale gauche à J7 d'hospitalisation. (C) Lagophtalmie, aggravation du chémosis et de la tuméfaction orbitaire latérale gauche avec apparition d'un abcès cornéen fluo positif à J10 d'hospitalisation.

L'examen général a retrouvé un nourrisson éveillé, apyrétique et en bon état général. La palpation de l'abdomen a révélé une masse gauche irrégulière et non sensible à palpation. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) orbito-cérébrale (**Figure 2A**)

a montré un processus tissulaire expansif infiltrant la paroi latérale de l'orbite et l'os frontal. La masse était bilatérale, nettement plus importante à gauche mesurant 52x45x35mm, et 30x30x30mm à droite. Elle présentait une extension intraorbitaire bilatérale, refoulant le globe gauche en avant et en bas, avec compression des muscles droits supérieur et latéral, et du nerf optique homolatéral. Le globe oculaire droit était discrètement refoulé sans exophtalmie décelée. Une extension endocrânienne frontale bilatérale avec une infiltration méningée a été mise en évidence. Des coupes tomodynamométriques coronales ont objectivé une ostéolyse perméative de l'os frontal et des deux cadres orbitaires (**Figure 2B**). Le bilan d'extension a repéré deux lésions hépatiques au scanner thoraco-abdomino-pelvien (**Figure 3**), une hyperfixation axiale squelettique à la scintigraphie osseuse et un envahissement médullaire après ponction sternale. Le patient a eu une polychimiothérapie intensive à base d'etoposide et de carboplatine associée à une corticothérapie générale, avec une nette amélioration initiale de l'exophtalmie, mais l'évolution était fatale au bout de 3 mois.

Discussion

Les manifestations oculaires au cours du neuroblastome sont diverses, rapportées selon une revue récente de la littérature dans 17,89% des cas, présentes au moment du diagnostic dans 10,68% et isolées révélatrices de la maladie dans 2,56% des cas [4]. Elles sont dominées par le syndrome de Horner, l'atteinte orbitaire et l'opsoclonie [5]. Par ailleurs, d'autres manifestations oculaires peuvent se voir telles qu'une anisocorie, un strabisme et une paralysie oculomotrice.

L'atteinte métastatique orbitaire est assez fréquente, constatée dans 43% des cas [5]. Elle touche initialement les structures osseuses, s'étend par contiguïté aux tissus mous, et refoule l'ensemble du contenu orbitaire. Le tableau clinique associe une exophtalmie uni- ou bilatérale et des ecchymoses périorbitaires en lunettes observées dans 28 à 33% des cas [3], liées à l'obstruction des vaisseaux palpébraux, donnant un aspect en « racoon eyes », nommé syndrome de Hutchinson [5]. La présence d'hémorragies sous-conjonctivales traduit une pancytopenie

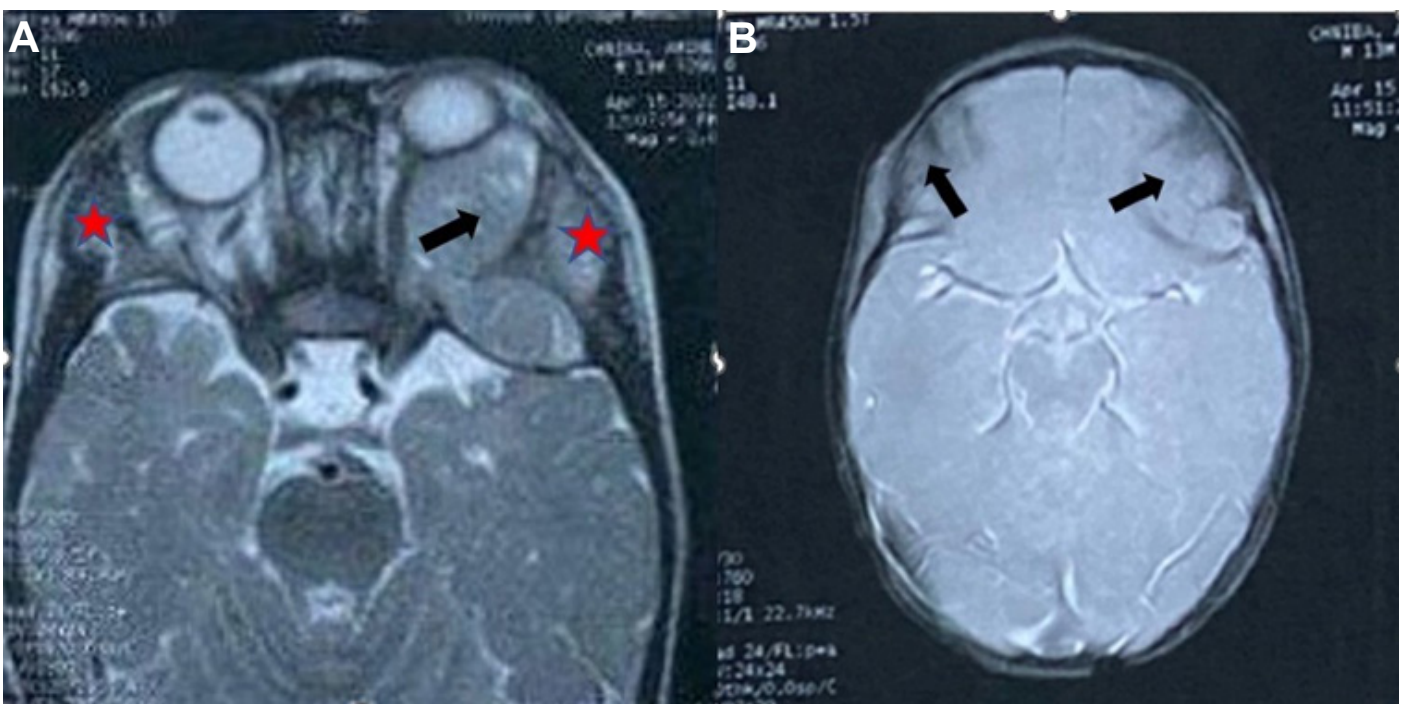


Figure 2 (A) Coupe IRM montrant un processus expansif infiltrant des parois latérales des deux orbites, plus accentué à gauche (Astérisque rouge), avec compression des muscles oculomoteurs droit supérieur et droit latéral (Flèche noire). (B) Coupe IRM montrant l'extension frontale bilatérale du processus expansif (Flèches noires).

due aux métastases médullaires [5,6]. Chez notre patient, l'exophtalmie était isolée et ne s'accompagnait pas d'écchymoses périorbitaires ni d'hémorragie sous-conjonctivale, malgré la présence de métastases médullaires à la ponction sternale.

Le diagnostic repose sur l'imagerie qui objective une masse solide hétérogène avec des calcifications dans 30 à 90% des cas. En cas d'atteinte primaire surrénalienne, la masse refoule le rein sous-jacent en bas, croise les vaisseaux médians avoisinants sans les envahir et infiltre les ganglions régionaux [7]. Le dosage du taux des catécholamines urinaires est un indicateur biologique de la maladie. Il est positif chez 91,2 % des patients, avec une sensibilité de 80,7% [8]. L'examen histologique de la biopsie tumorale trouve des amas de petites cellules rondes, relativement indifférenciées et mieux identifiées grâce aux colorations immunohistochimiques, telles que le marquage à l'énolase, à la protéine S-100 et à la chromogranine [7].

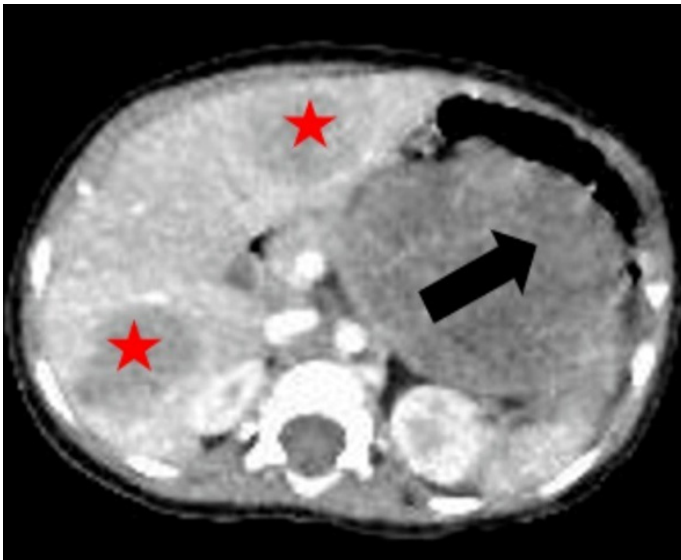


Figure 3. Coupe scanographique montrant une masse tissulaire surrénalienne gauche (flèche noire) et deux lésions hépatiques suspectes (Asterix rouge).

D'abord, le système international de stadification du groupe de risque du neuroblastome (INRGSS), classe le neuroblastome en tumeur localisée (L) et métastatique (M), selon son site primitif et son extension. Ensuite, la tumeur localisée est divisée en deux stades L1 et L2 selon la présence ou l'absence de facteurs de risque définis par l'imagerie. Le stade métastatique est divisé selon l'âge et le site de métastases en stades M et MS. L'atteinte orbito-oculaire est définie par le stade M métastatique de la maladie [6]. D'autant plus, l'association de facteurs pronostiques cliniques et biologiques par le Children's Oncology Group (COG) a permis de stratifier le neuroblastome en une maladie à bas risque, à risque intermédiaire et à haut risque, afin de mieux de codifier le traitement. Les facteurs de mauvais pronostic sont représentés par l'âge de diagnostic supérieur à 12 mois, le stade évolué de la maladie, le grade histologique indifférencié, l'amplification du MYCN, la ploïdie et la présence d'aberration chromosomique segmentaire [4,7,9]. Ainsi, les métastases orbitaires figurent dans la catégorie à haut risque, avec un mauvais pronostic [8]. Harreld et al [3] ont trouvé que seulement les métastases orbitaires sont associées à une diminution significative du taux de survie à 5 ans et de survie globale chez les patients âgés de plus de 18 mois, et que les ecchymoses orbitaires signifient une atteinte osseuse plus étendue. Notre patient avait un mauvais pronostic avec un âge supérieur à 12 mois, un stade avancé de la maladie (stade M) et des métastases orbitaires au moment du diagnostic. Une résection chirurgicale complète est souvent suffisante pour les tumeurs localisées à faible risque, précédée d'une

chimiothérapie d'induction pour les tumeurs à risque intermédiaire [10]. Quant aux tumeurs à haut risque, le protocole thérapeutique agressif associe une chimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie des tumeurs accessibles, une chimiothérapie adjuvante et une radiothérapie [9]. Une greffe des cellules souches hématopoïétiques est recommandée. Malgré l'évolution fatale chez notre patient, l'exophtalmie gauche a nettement régressé dès la première cure de chimiothérapie.

Par ailleurs, l'ajout d'un traitement d'entretien à base d'immunothérapie anti-GD2 avec le dinutuximab a amélioré le taux de survie sans événement à 2 ans, des patients à haut risque, à 66% [7,10]. Actuellement, l'utilisation de la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) marquée à l'iode 131 comme thérapie primaire et adjuvante, chez les patients à haut risque, a donné des taux de réponse prometteurs [7]. Certes, les progrès et la multitude des nouveaux protocoles thérapeutiques représentés par la chimiothérapie, la chirurgie, la greffe de cellules souches et l'immunothérapie, a permis d'améliorer le taux de survie des enfants atteints de neuroblastome. Cependant, le pronostic reste sombre devant un stade métastatique au moment du diagnostic, en particulier des métastases orbitaires [10].

Conclusion

Une métastase orbitaire d'un neuroblastome doit être évoquée devant toute exophtalmie uni- ou bilatérale rapidement évolutive, accompagnée ou non d'écchymoses périorbitaires en lunettes, chez un enfant âgé de moins de 5 ans, en dehors d'un traumatisme. Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic reste réservé.

Déclaration des conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts en rapport avec cet article.

Consentement éclairé des parents

Les parents du nourrisson ont donné leur consentement à l'usage des données du dossier médical ainsi que les photos de leur fils pour la publication scientifique.

Références

1. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16075.
2. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;362:2202-11.
3. Harreld J.H, Bratton E.M, Federico S.M, et al. Orbital metastasis is associated with decreased survival in stage m neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:627-33.
4. Kuchalska K, Derwich K, Gotz-Więckowska A. Ophthalmologic Manifestations of Neuroblastoma: A Systemic Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022 Sep 13. doi: 10.1097/MPH.0000000000002543. Online ahead of print. PMID: 36161977.
5. Graef S, Irwin MS, Wan MJ. Incidence and prognostic role of the ocular manifestations of neuroblastoma in children. *Am J Ophthalmol* 2020;213:145-52.
6. Nadella KS, Tripathy D. Hutchison's syndrome: suspecting metastatic neuroblastoma. *BMJ Case Rep* 2021;14:e240859. doi: 10.1136/bcr-2020-240859.

7. Swift CC, Eklund MJ, Kraveka JM, Alazraki AL. Updates in Diagnosis, Management and Treatment of Neuroblastoma. *Radiographics* 2018;38(2):566-80.
8. Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, Ladenstein R, Ambros PF, Ambros IM, et al. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood and Cancer* 2007;48(5):504-9.
9. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2021;39(29):3229-41.
10. Croteau N, Nuchtern J, Laquaglia MP. Management of Neuroblastoma in Pediatric Patients. *Surg Oncol Clin of N Am* 2021;30(2):291-304.