

LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ASSOCIES AU CANCER AU CAVUM : A PROPOS DE 3 CAS

H. DHOUIB, J. MOALLA, M. MNEJJA, S. KALLEL, M. SELLAMI, A. GHORBEL

Service ORL, CHU Habib Bourguiba, SFAX

Résumé

Le cancer du nasopharynx (CNP) est une affection relativement fréquente en Tunisie (1,8/100.000). Cette tumeur, particulièrement évolutive, est rarement associée à des syndromes paranéoplasiques (SPN) changeant ainsi complètement le pronostic.

Nous rapportons 2 observations de dermatomyosite (DM) et une observation d'ostéoartropathie hypertrophiante de Pierre Marie, associées à un cancer du cavum, colligées entre 1996 et 2006.

Les patients étaient âgés respectivement de 55, 59 et 62 ans. Dans tous les cas, le cancer du cavum était un carcinome épidermoïde indifférencié à un stade avancé. Le SPN a précédé la maladie dans un cas (DM). Dans les 2 autres cas, il s'est révélé lors d'une récurrence métastatique apparue un an après la fin du traitement. La fréquence du SPN est probablement sous-estimée du fait de l'absence de recherche systématique.

Le SPN est le plus souvent associé à un carcinome de type indifférencié. Il se voit surtout chez le sujet jeune, cependant la DM apparaît le plus souvent après la quarantaine.

L'évolution du SPN suit celle du cancer, s'améliore lors du contrôle de la maladie et s'aggrave lors de la rechute.

Mots clés : Syndromes paranéoplasiques – Dermatomyosite – Carcinome Nasopharyngé

I- INTRODUCTION

Les syndromes paranéoplasiques (SPN) sont définis comme l'ensemble des manifestations cliniques, radiologiques et/ou biologiques indirectes qui accompagnent une maladie cancéreuse. C'est une pathologie rare, mais sa fréquence paraît largement sous-estimée. Plus de 360 cas de SPN associés au CNP ont été rapportés dans la littérature (1). Les mécanismes qui unissent ces syndromes paranéoplasiques au processus néoplasique restent mal connus. Classiquement, ils apparaissent après le cancer mais peuvent parfois le précéder. L'évolution de ces SPN est le plus souvent parallèle à celle de la tumeur maligne.

Nous rapportons deux observations de dermatomyosite (DM) et une autre d'ostéoartropathie hypertrophiante pneumique (OAH) colligées parmi une série de 350 patients porteurs de CNP dans une période de 8 ans (1996-2006)

II- OBSERVATIONS

Observation N°1

Un patient de sexe masculin, âgé de 56 ans, est traité d'un UCNT du cavum (T3N0M0) par une radiothérapie exclusive en Avril 2000. 9 mois après la fin du traitement, il a présenté des lésions érythémato-squameuses et prurigineuses étendues

sur le visage, les membres supérieurs et inférieurs et une diminution de la force musculaire (fig 1,2,3,4). Le bilan enzymatique, l'E.M.G. et la biopsie neuro-musculaire ont conclu à une dermato-polymyosite.

La corticothérapie par voie générale a entraîné une récupération de la force musculaire et une régression des lésions cutanées.

Dix mois plus tard, le malade a présenté des métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses. Devant cet aspect polymétastatique, un traitement palliatif a été entrepris. Cependant, le patient décédait au cours du traitement.

Observation N°2

Une femme, âgée de 55ans, aux antécédents d'une dermatomyosite traitée par corticothérapie entraînant la récupération totale de la force musculaire et la régression partielle des lésions cutanées. Deux ans plus tard, la patiente a présenté une hypoacousie et des adénopathies cervicales bilatérales. L'examen du cavum a révélé une tumeur de la paroi latérale gauche du cavum dont la biopsie a conclu à un UCNT du cavum. L'examen cervical a trouvé des adénopathies cervicales bilatérales de 3cm à 5 cm de diamètre avec atteinte du creux sus-claviculaire. Après un bilan d'extension local et à distance comportant un scanner cervical et du cavum, une échographie

abdominale et une scintigraphie osseuse la tumeur a été classée T2bN3M0. le comité de carcinologie ORL a décidé un traitement par chimiothérapie première puis une radiothérapie. La DM que présentait la patiente a été considérée un SPN précessif du cancer du cavum. Après 2 cures de chimiothérapie, la patiente a présenté un état septicémique entraînant son décès.

Observation N°3

Un Homme âgé de 60 ans, porteur d'un U.C.N.T. du cavum classé T4N1M0 traité par radiothérapie exclusive. Six mois après la fin du traitement, le patient a présenté des arthralgies au niveau des membres inférieurs. L'examen a montré un hippocratisme digital (HD).

L'exploration radiologique du squelette a montré une hyperostose des diaphyses fémorales avec un aspect hétérogène des extrémités supérieures des tibias (fig 5,6). Le diagnostic d'O.A.H. P. a été posé.

Le bilan d'extension locorégional et à distance du cancer du cavum a été entrepris et a montré une évolutivité métastatique pulmonaire. Un complément par une chimioradiothérapie a été indiqué. Après deux cures de chimiothérapie, le patient a refusé de terminer son traitement et a été perdu de vue.

III- DISCUSSION

La fréquence des SPN dans les cancers de la tête et du cou est difficile à évaluer. Sa fréquence est diversement appréciée : de 2,4 à 18 % selon les auteurs (2,3).

Dans notre série, parmi 350 cas de CNP, il existe 7% de SPN (12 cas d'hippocratisme digital (HD), 2 cas DM, 1 cas d'OAHP).

Le SPN est associé le plus souvent à l'UCNT, un peu moins fréquemment au type peu différencié et jamais au cancer bien différencié (2). Son mécanisme pathogénique reste encore mal élucidé. Deux théories ont été avancées : hormonale et immunoallergique. Dans la première hypothèse, c'est la tumeur qui secrète des polypeptides hormonaux actifs sur le plan biologique mais inappropriés sur le plan homéostatique. Ces polypeptides seraient responsables des différents syndromes cliniques de type endocrinien. Dans la théorie immuno-allergique, les SPN seraient le résultat de réaction croisée des anticorps produits contre les antigènes tumoraux, avec les tissus normaux ayant une similitude de structure (4). L'apparition du SPN est indépendante du stade

évolutif. Dans les 3 observations rapportées par Boussen, le diagnostic de DM a précédé celui de CNP dans un cas, il a été concomitant dans un cas et postérieur à celui du CNP dans le troisième cas (5).

Habituellement, l'évolution du SPN suit celle du cancer : régressent ou disparaissent avec la régression de la tumeur, et réapparaissent en cas de récurrence (4).

Le CNP est responsable de diverses manifestations paranéoplasiques dont les plus fréquentes sont l'HD, l'OAHP, la fièvre d'origine indéterminée, la réaction leucémoïde, l'hypercalcémie et la DM (1).

Le syndrome ostéo-articulaire est le SPN le plus fréquent (1). En 1904 schlagen Hauser (6) a décrit le premier cas d'OAHP secondaire au CNP, par la suite d'autres auteurs ont publié des observations similaires (7,8,9,10). En 1985, Maalej a rapporté dans sa série 17 cas d'OAHP et 13 cas d'HD (2). L'OAHP affecte le plus souvent le sexe masculin supérieur à 40 ans. La forme complète associée :

- Un syndrome articulaire à type d'arthralgie simple ou d'arthrite sub-aiguë ou chronique.

- Un syndrome morphologique fait essentiellement d'un HD, de troubles vasomoteurs et d'hyperplasie cutanée.

- Une périostose radiologique qui est pathognomonique et indispensable au diagnostic.

Au stade de début, quand l'anomalie radiologique n'est pas évidente, la scintigraphie osseuse pourrait contribuer au diagnostic (fixation le long de la diaphyse).

Après éradication de la tumeur, les symptômes articulaires disparaissent rapidement, l'HD et l'hypertrophie des extrémités régressent beaucoup plus lentement et la périostose persiste dans la majorité des cas (11). Pour certains auteurs, l'apparition de ce syndrome n'influence pas le pronostic (4). Cependant dans notre observation N°3, l'apparition l'OAHP s'est rapidement succédé d'une évolutivité métastatique.

L'association DM et CNP est plus rare, rapportée surtout par les auteurs des régions de haute endémicité de l'affection (12,13). Boussen a recensé une centaine de cas dans la littérature et a rapporté 3 nouveaux cas de DM (5). La série la plus importante était celle de Hu (12) : 61 cas de DM sur une série de 70899 cas de CNP, entre 1964 et 1989. Teo(14) a rapporté 10 cas de DM sur 1154 cas de CNP. L'âge moyen au moment du diagnostic de DM paranéoplasique est en général supérieur à 40 ans (16,17). Leow et al, ont rapporté, cependant, dans leur série, qu'un tiers des malades ayant une DM associée au CNP avaient moins de

40 ans (18). Dans les pays du Maghreb, des cas de DM apparaissant à un âge précoce ont été rapportés. Ceci est expliqué, en partie, par la distribution d'âge bimodale du CNP (5, 19) dans ces pays, plus basse que celle des pays asiatiques (12,14).

De nombreux facteurs étiologiques ont été incriminés dans la genèse de la DM, dont les virus coxackie et de l'hépatite B (20). Le rôle de l'EBV dans la genèse de la DM reste encore controversé (21). Dans le cas de la DM associée au CNP, le rôle de l'EBV mérite d'être discuté.

Dans la littérature, le diagnostic de DM précède souvent celui du CNP permettant la découverte du néoplasme nasopharyngé à un stade débutant (5).

Dans notre étude, la DM a précédé le CNP dans un cas et lui était postérieure dans l'autre cas. Chez ces deux patients, la tumeur était évoluée, soit au niveau local (T3) soit au niveau ganglionnaire (N3). Cette corrélation entre le volume tumoral et l'existence d'une SPN a déjà été notée dans la littérature (5).

La corticothérapie (prédnisone 1-2 mg /Kg/j) permet souvent le contrôle des symptômes de la DM, comme nous l'avons constaté dans nos deux observations. Cependant, la guérison ne peut être obtenue qu'après traitement spécifique du cancer.

L'impact de la DM sur le pronostic du CNP reste controversé. Hu et al (12) ont trouvé un impact négatif sur la survie à 10 ans alors que le risque métastatique semble plus faible en cas de DM associée. Pour leur part, Teo et al (14) et Peng et Al (22) n'ont trouvé aucun impact de la DM associée sur le pronostic et la survie.

IV - CONCLUSION

Les syndromes paranéoplasiques, parfois révélateurs de certains UCNT, constituent alors un élément aussi bien de diagnostic que de surveillance des UCNT. Ils demeurent un domaine de recherche où les études par les techniques de biologie moléculaire pourraient élucider leur mécanisme.



Figure 1 : Lésions érythémato-squameuses de dermatopolymyosite au niveau du visage.



Figure 2 : Lésions de dermatopolymyosite au niveau des mains



Figure 3 : Lésions cutanées de dermatopolymyosite au niveau des coudes.



Figure 4 : Lésions cutanées de dermatomyosite au niveau des genoux.



Figure 5 : hyperostose des diaphyses fémorales. Aspect hétérogène des extrémités supérieures des tibias

REFERENCES

- 1- C. Toro ,A. Rinaldo, C.E. Silver, M. Politi, A. Ferlito .Paraneoplastic syndromes in patients with nasopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx* 2008 ; 1-8.
- 2- M. Maalej et all. Le syndrome paranéoplasique du cancer du nasopharynx. *La presse médicale* 1985 ; 14 (8)
- 3- E. Cvibkovic et all. Leukemoid réaction, bone Marrow invasion, ferver of unknow origin, and metastatic pattern in the natural history of advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: A review of 255 consecutive cases. *Journal of clinical oncology* 1993; 11(12): 2434-2442
- 4- M. Maalej. Syndromes paranéoplasique. *Cancérologie pratique*, centre de publication universitaire 1999
- 5-H. Boussen et all. Dermatomyosite et cancer du cavum : 3 observations. *Ann. Dermatol venereol* 2000; 127: 389-92
- 6-Yacoub M M, Simen G, Ohnsorge J. Hypertrophic osteoarthropathy in association with pulmonary metastases from extrathoracic tumours. *Thorax* 1967; 22: 226-231
- 7- W.C Diner. hypertrophic osteoarthropathy, relief of symptoms by vagotomy in a patient with pulmonary metastases from a lympho-epithelioma of the nasopharynx. *J. Am. Med. Assoc* 1962; 181: 551-555
- 8- A Dijian, N Beashy, A Meunier. Etiologie exceptionnelle d'une maladie de Pierre marie J. *radiol. Electrol. Med. Nucl* 1975 ; 56 : 349-350
- 9- NL Nguyen, H Tonnelier, L Majer , A Dehouve: Une étiologie rare du syndrome de Pierre Marie : Le cancer du cavum. *Ann.Radiol* 1979; 22: 39-44.
- 10- A Steinfeld, JE Munsenrider. The response of hypertrophic osteoarthropathy to radiotherapy therapeutic. *Radiology* 1974 ; 113 : 709-711.
- 11- A Lortholary, M Cossee, E Gamelin, F Larra. Les syndromes paranéoplasiques (1° partie). *Bull Cancer*, 1993; 80: 177-191.
- 12- Hu WJ Chen DL, HQ Min. Study of 45 cases of nasopharyngeal carcinoma with Dermatomyositis. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 35-8.
- 13-E Canovas et al. Dermatomyositis and nasopharyngeal carcinoma. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1987; 14: 671-7.
- 14-P Teo, HQ Tai, D Choy. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Int J. Radiat Onc Biol Phys* 1989 ; 16: 471-4.
- 15- S Clement et all. Dermatomyosite et cancer du cavum. *Nouv Dermatol.* 1989 ; 17 : 355-6.
- 16- JP Callen. Myositis and malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 590-4.
- 17- CR Maoz et al.High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polyomyositis: an 11 year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 319-324.
- 18- YH Leow, CL Goh. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* 1997;36: 904-7.
- 19- MK Gharbi, S Gritli, H Boussen et al. Epidemiologic features of 1869 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1987. *Proceedings ASCO*, 1996. Abstract 431.
- 20- SO Kovacs, SC Kovacs. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 899-920.
- 21- LM Pachman et al. Lack of detection of enteroviral RNA or bacterial DNA in magnetic resonance imaging directed muscle biopsies from twenty children with active untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1513-8.
- 22- JC Peng, TS Sheen, MM Hsu. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis, analysis of 12 cases. *Arch otolaryngeal Head Neck Surg* 1995, 121: 1298-301