

SYNDROME DE TURCOT : UN CAS DE MEDULLOBLASTOME ASSOCIE A UNE TUMEUR COLORECTALE

A. GUIRAT, M. ABID, M. BEM AMAR, R. MZALI, S. BOUJELBEN, F. FRIKHA, A. GHORBEL,
H. BEN AMEUR, M. I. BEYROUTI

Service de chirurgie générale. CHU Habib Bourguiba. 3029 Sfax Tunisie

RESUME

Introduction : le syndrome de Turcot est un syndrome clinique assez rare, présumant une susceptibilité génétique aux cancers, qui associe des tumeurs cérébrales primitives et une polypose colique familiale ou des cancers colo-rectaux.

Observation : Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 17 ans qui fut opérée pour médulloblastome avec suites opératoires simples. Elle a eu une radio-chimiothérapie adjuvante. Deux ans plus tard, elle consulte dans un état de cachexie pour douleurs abdominales avec notion de rectorragies. Les explorations ont conclu à une tumeur du bas rectum infectée. La patiente a été opérée en urgence, le geste était un drainage chirurgical et une colostomie de proche amont. Les suites immédiates ont été marquées par l'installation d'un état de choc septique sévère causant le décès de la patiente.

Discussion : Le syndrome de Turcot est une maladie rare mais assez grave, caractérisée par un polymorphisme clinique et un diagnostic souvent tardif. Il doit être recherché devant des antécédents personnels ou familiaux évocateurs. La génétique moléculaire permet actuellement de sélectionner précocement les sujets à risque et l'accès à un traitement à des stades précoces.

Mots clés : Cancers colo-rectaux, Médulloblastomes, Syndrome de turcot, Tumeurs neuroépithéliales, chirurgie.

SUMMARY

Introduction : Turcot's syndrome is characterized clinically by the concurrence of a primary brain tumor and a familial colon polyposis or a colo-rectal cancer.

Observation : We report a case of a 17-year-old girl who underwent two years ago a neuro-oncological treatment for medulloblastoma. Treatment included complete surgery, radiotherapy and chemotherapy. Two years later, the patient presented a rectal tumor with sign of tumor infection. She was operated in emergency; surgery consists in drainage and lateral colostomy. In Post operative the patient presents severe signs of septic choc and died.

Discussion : Turcot's syndrome is rare but serious disease which is diagnosed in advanced stages. Relevant personal and familial history can provide the clue to the diagnosis of the disease. Molecular diagnosis may contribute to appropriate care of affected patients.

Keywords : Colo-rectal cancer, Médulloblastoma, Turcot's syndrome, neuro-epithelial tumors, surgery.

INTRODUCTION

Décrit pour la première fois par Crail en 1949 [1] puis par Turcot en 1959 [2], le syndrome de Turcot associe une tumeur primitive maligne neuroépithéliale du système nerveux central et une polypose adénomateuse rectocolique. Il s'agit d'une maladie rare, à potentiel évolutif assez grave en absence de diagnostic précoce. Le mécanisme étiopathogénique ainsi que son mode de transmission est encore controversé. Comme il a été souvent décrit, les sujets atteints de cette maladie meurent généralement à un jeune âge de

leurs lésions neurologiques.

Nous rapportons un cas de syndrome de Turcot où une patiente est décédée de sa lésion rectale.

OBSERVATION

Il s'agissait de M^{elle} B. M. âgée de 17 ans, sans antécédents personnels ou familiaux de cancer cérébral ni colorectal qui a été opérée pour un processus tumoral de la fosse postérieure, révélé par un syndrome cérébelleux d'installation récente

(Figure n°1). En per-opératoire, il s'agissait d'une tumeur vermienne et lobaire droite, dont l'exérèse a été jugée macroscopiquement complète. L'examen de la pièce avait conclu à un médulloblastome du cervelet. Les suites opératoires immédiates ont été simples.

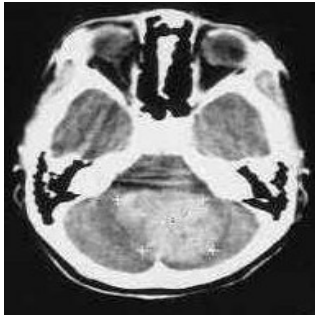


Figure n°1: Tomodensitométrie cérébrale : Tumeur de la fosse postérieure: médulloblastome

La patiente a bénéficié d'une cure de radiothérapie à raison de 1,8 Gy par séance, 5 séances par semaine. Elle a reçu 30 Gy au niveau de l'axe cérébrospinal, et un complément pour arriver à 55 Gy au niveau de la fosse postérieure. Cette irradiation a été bien tolérée et a entraîné une amélioration nette de la symptomatologie fonctionnelle et neurologique, cependant elle a gardé une hémiparésie droite avec une difficulté à la marche et un strabisme convergent. Six cures de chimiothérapie complémentaire ont été délivrées selon le protocole MOPP. Ces cures ont été relativement bien tolérées en dehors d'une toxicité hématologique transitoire grade III après la 4^{ème} et la 5^{ème} cure et d'une alopecie modérée entraînant une rémission neurologique biologique et radiologique. La recherche de cellules néoplasiques dans le liquide céphalo-rachidien était négative. La biopsie ostéoméduillaire était normale. Le scanner et l'IRM cérébraux étaient normaux.

Deux années plus tard, la patiente a présenté des douleurs abdominales diffuses avec des épisodes intermittents de diarrhée liquidienne. Sur le plan neurologique, elle garde toujours un syndrome cérébelleux cinétique. N'ayant pas consulté, elle a présenté deux ans plus tard des rectorragies de faible abondance avec des douleurs abdomino-pelviennes, associées à une incontinence rectale et urinaire.

A l'examen, la patiente était cachectique (un poids de 29 Kg pour une taille de 1m57 cm), pâle, l'abdomen était tendu dans son ensemble avec un empatement de tout l'étage sus ombilical. La fesse gauche était indurée, inflammatoire avec présence

d'un orifice ponctiforme à bords nécrotiques faisant sourdre un liquide brunâtre épais non purulent avec des grumots. Le toucher rectal avait révélé la présence, au bout du doigt à 2 cm de la marge anale, d'une formation tumorale hémicirconférentielle, bourgeonnante, friable, saignant au contact et fixe. La rectoscopie avait noté un processus ulcérobourgeonnant, hémicirconférentiel du canal anal. Les biopsies avaient conclu à un gros adénome, avec des foyers de carcinose à côté. Le scanner avait noté la présence d'une volumineuse masse pelvienne à contours polylobés refoulant l'utérus et la vessie en haut et en avant présentant une densité hétérogène, avec une prise de contraste hétérogène périphérique traduisant une composante charnue, et une composante centrale liquidienne avec présence de bulles d'air (Figure n°2).

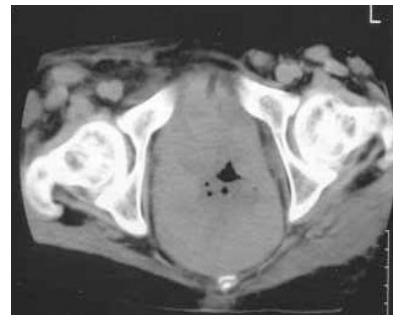


Figure n°2 : Tomodensitométrie pelvienne : volumineuse tumeur rectale abcédée.

Il y avait une infiltration de la graisse péri rectale jusqu'au sacrum qui était indemne d'images d'ostéolyse. Par ailleurs, le scanner avait noté une formation polypoïde au niveau du colon droit. Le reste du bilan d'extension n'avait pas noté de métastases à distance. L'évolution a été marquée par l'installation d'une fièvre à 39°C et d'un syndrome subocclusif. La patiente a été opérée en urgence. L'exploration sous anesthésie générale avait trouvé une tumeur nécrosée surinfectée. Il a été réalisé des biopsies, un drainage de la région périnéale et une colostomie transverse droite sur baguette. En post opératoire, la patiente a présenté un œdème des deux membres inférieurs, une insuffisance respiratoire avec dyspnée et acidose métabolique, nécessitant le recours à une assistance respiratoire. La patiente est décédée dans un tableau de choc septique, réfractaire aux drogues vasoactives, et tonicardiaques. L'étude anatomopathologique avait conclu à une infiltration par un adénocarcinome avec une différenciation neuroendocrine.

DISCUSSION

La particularité de cette observation est représentée par l'agressivité de la tumeur rectale, qui était d'évolution rapide et fatale. La tumeur rectale constitue dans ce cas précis, l'élément de mauvais pronostic et non le médulloblastome qui était guéri. Une vingtaine de cas avec polypose rectocolique et tumeur maligne du système nerveux central (médulloblastomes, glioblastomes, astrocytomes...) ont été décrits. Le mode de transmission est encore sujet de controverses, cependant on admet dans la plupart des publications le mode autosomal récessif, malgré que des cas de transmission autosomal dominant, ainsi que des cas sporadiques (comme ce fut le cas pour notre patiente) ont été rapportés [3.4]. De même, le syndrome de Turcot pose encore un problème de classification ; en effet, pour certains, il rentre dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale (PAF) [5.6.7], pour d'autres il appartient à la catégorie du syndrome HNPCC [8.9], alors que d'autres le considèrent comme une entité bien indépendante tout en le comparant au syndrome de Gardner [10.11]. Ce dernier présente de nombreuses similitudes phénotypiques avec le syndrome de Turcot.

En faite, cette difficulté a été aussi retrouvée dans les études génétiques, dont celle de Hamilton [12] qui a mis en évidence deux erreurs génétiques bien distinctes chez des sujets atteints du syndrome de Turcot. En effet, la première est une mutation somatique du gène APC (mutation prouvée pour la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Gardner), la tumeur cérébrale associée étant dans 80% des cas un médulloblastome. La deuxième est une ou plusieurs mutations au niveau d'un groupe de gènes ADN réparateurs : MMR « *mismatch-repair genes* » (mutations retrouvées dans le syndrome HNPCC).

Pour Barel et al. [10] La mutation du gène APC est un facteur de prédisposition à la cancérisation dans le syndrome de Turcot, et c'est une mutation d'un autre gène : le p53, qui est responsable du développement et la progression tumorale cérébrale et rectocolique.

La tumeur du système nerveux central est le plus souvent un glioblastome, moins fréquemment un gliome ou un médulloblastome comme le cas de notre observation et rarement un astrocytome [13.14].

Pour le syndrome de Turcot avec médulloblastome, une douzaine de cas ont été décrits dans la littérature. Le type II de Lewis [15] et le type III de

Itoh [16] sont les plus fréquents. Le diagnostic des lésions colorectales se fait rarement dans l'année qui suit le diagnostic de la tumeur du système nerveux central. Le plus souvent le diagnostic se fait à un stade tardif ou lors d'une autopsie [17].

Ainsi devant toute tumeur du système nerveux central de type glioblastome, gliome ou médulloblastome et en absence d'étude génétique, il faut avoir dans l'esprit la possibilité d'une association à une polypose rectocolique et démarrer un protocole de dépistage rigoureux de lésions colorectales par les colonoscopies surtout, et par les opacifications digestives, aussi bien à l'échelle individuelle que familiale. L'enquête familiale contribue aussi au diagnostic par une recherche précoce des sujets prédisposés.

CONCLUSION

Le syndrome de Turcot est une maladie rare mais assez grave, caractérisée par un polymorphisme clinique qui paraît étroitement lié à des anomalies génétiques. Pour lui faire face, la seule arme dont on possède actuellement est le dépistage. Encore faut-il que les progrès de la génétique contribuent dans le futur à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

REFERENCES

- 1- Crail W.H. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain and thyroid, US Navy Med. Bull. 1949; 49: 123-8.
- 2- Turcot J, Despres JP, St. Pierre P. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of 2 cases. Dis. Colon Rectum; 1959: 46-8.
- 3- Lasser DM, DeVivo DC, Garvin J, Wilhelmsen KC. Turcot's syndrome: evidence for linkage to the adenomatous polyposis coli (APC) locus, Neurology 1994; 44: 1083-6.
- 4- Todd DW, Christoferson LA, Leech RW, Rudolf L. A family affected with intestinal polyposis and gliomas, Ann. Neurol. 1981; 10: 390-2.
- 5- Cunningham C, Dunlop MG. Genetics of colorectal cancer. Br. Med. Bull. 1994; 50: 640-55.
- 6- Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene, Hum. Mutat. 1993; 2: 425-34.
- 7- Harned R.K, Buck J.L, Oimsted W.W, Moser R.P and Ros P.R. Extracolonic manifestations of the familial adenomatous polyposis syndroms. A.J.R. 1991; 156: 481-5.
- 8 - H.T. Lynch, et al, Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndromes 1 and 2): biomarker studies. Cancer 1985; 56: 939-51.
- 9 - Agostini M, Tibiletti MG, Lucci-Cordisco E, Chiaravalli A, Morreau H, Furlan D, Boccuto L, Pucciarelli S, Capella C, Boiocchi M, Viel A. Two PMS2 mutations in a Turcot Syndrome Family with Small Bowel Cancers. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1886-91.
- 10 - Barel D et al; Mutations of the adenomatous polyposis coli and p53 genes in a child with Turcot's syndrome; Cancer Letters 1998; 132: 119-25.
- 11 - Koot RW, Hulsebos TJM, van Oberbeeke JJ. Polyposis coli, craniofacial exostosis and astrocytoma: the concomitant occurrence of the Gardner's and Turcot syndromes. Surg Neurol 1996;45: 213- 8.
- 12 - Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 839-47.

13- Paraf F, Jothy S and Van Meir EG. Brain tumor polyposis syndrome: two genetic diseases? J Clin Oncol. 1997; 15: 2744-58.

14 - Randall Radin D, Fortgang K.C, Chi-Shing Z, Mikity V.G and Halls J. Turcot's syndrome : a case with spinal cord and colonic neoplasms. A.J.R. 1984; 142: 475-6.

15 - Lewis J.H, Ginsberg A.L, Toomey K.E. Turcot's syndrome. Evidence for autosomal dominant inheritance. Cancer 1983; 51: 524-8.

16 - Itoh H, Ohsato K, Yao T, Iida M, Watanabe H. Turcot's syndrome and its mode of inheritance. Gut 1979; 20: 414-9.

17 - Oischwang S, Laurent-Puig P. Polypose adénomateuse familiale. Epidémiologie, génétique et surveillance clinique. EMC, Gastro-entérologie, 9-068-M-10, 1994, 5 P.