

Sarcome d'Ewing et Thyroïdite d'Haschimoto : à propos d'un cas chez l'enfant

Dr Cornille Hélène

Service d'oncologie pédiatrique

Hélène Cornille

Nicole Delépine

www.nicoledelepine.fr

Introduction

- **Le sarcome d'Ewing (S.E) est un cancer des os rare de l'enfant, touchant environ 70 nouveaux enfants par an en France.**
- **La thyroïdite d'Haschimoto (T.H) , maladie endocrinienne d'origine génétique, si elle est relativement fréquente chez la femme à partir de la quarantaine, reste une maladie rare chez l'enfant.**
- **Nous rapportons ici le cas d'une enfant de 12 ans atteinte d'un S.E de l'humérus , qui développera pendant le traitement d'une métastase cérébrale, une T.H.**

Cas Clinique

- **Juin 2003** : Découverte chez une enfant de 10 ans d'un sarcome d'Ewing de l'humérus.
- Prise en charge à l'Institut Curie de juin 2003 à octobre 2005.
- Inclusion dans le **protocole EuroEwing 99**.
- Pas de bilan thyroïdien effectué avant traitement.

Antécédents Personnels

- **Née à terme , par césarienne, PN 2500 g Kg, TN 47 cm, PC 33 cm.**
- **Vaccinations: BCG à la naissance, DTP à jour avec un rappel en juin 2005, Hépatite B à 3 ans, ROR en 1995.**
- **Varicelle en janvier 1997.**
- **1 abcès de la fesse à 8 ans.**
- **Courbe de croissance régulière entre – 1DS et la moyenne pour le poids et la taille.**
- **Pas de signe évocateur d'hypothyroïdie fruste dans la petite enfance .**

Antécédents familiaux

- 1 sarcome d'Ewing chez un cousin germain du père, à l'âge de 25 ans, traité il y a 20 ans
- Pas d'antécédent de Thyroïdite connu **mais goitre non étiqueté** chez un arrière grand-père paternel
- 1frère de 15 ans : RAS
- Père 49 ans : RAS, T: 1,69 m
- Mère 42 ans : RAS, T : 1,53 m

Traitement reçu pour le sarcome d'Ewing initial

Chimiothérapie : protocole EuroEwing 1999 de
Juin 2003 à juin 2004

- **Holoxan** : 102 g/m²
- **Vincristine** : 18 mg/m²
- **Actinomycine D** : 10 mg/m²
- **Etoposide** : 2,7 g/m²
- **Adriamycine** : 360 mg/m²

Examens radiologiques pendant le traitement du SE initial et avant la Thyroïdite (juin 2003 - Octobre 2005)

- **Rx Thorax : 8**
- **Rx Humérus : 8**
- **Scanner thorax : 2**
- **Scanner Humérus : 2**
- **IRM humérus : 3**
- **Scanner cérébral : 3**
- **IRM cérébrale : 4**
- **Scintigraphie Osseuse : 3**

- **Chirurgie le 17/11/03** : exérèse monobloc extra tumorale de la tumeur humérale et reconstruction par un péroné vascularisé

➤ **Taux de nécrose de 100%**, incluse dans le bras R1 bon répondeur, randomisation IVA

- **Pas de radiothérapie locale**
- **Pas de traitement par interféron**

Rémission complète d' un an après la fin du traitement initial

Métastase cérébrale en Août 2005

- **Fin juillet 2005**, apparition de vomissements, céphalées, asthénie et somnolence diurne évoquant une HTIC aigue
- Scanner cérébral le 31 juillet 2005 : **métastase temporale gauche de 7 cm** de diamètre
- **Neurochirurgie en urgence** le 1 août 2005 : aspiration totale de la masse tumorale
- **Reprise d'une chimiothérapie** par endoxan-hycantin fin août et fin septembre 2005.

Thyroïdite d'Hashimoto en octobre 2005

- **Signes cliniques** : prise de poids de 7 kgs en 3 mois, asthénie, découverte d'un goitre volumineux lors d'une consultation pour avis le 14 octobre 2005 dans le service
- **Signes biologiques d'hypothyroïdie** du 14/10/2005 :

T3L : 1,6 pg/ml (1,8 à 4,20)

T4L : 0,21 ng/dl (0,80 à 2,4)

TSH us : 66,80 ui/ml (0,27 à 4,7)

Thyroglobuline : 121 ng/ml (nl<4U) , pourcentage de récupération 100%

Thyrocalcitonine : nle

Acps AntiTPO : très élevés > 92 195 ui/ml le 4/11/05 (<35)

Acps AntiThyroglobuline : 77 ui/ml (<40)

Thyroïdite d'Hashimoto : imagerie

Echographie Thyroïdienne le 14/10/2005

- **Hypertrophie** des 2 lobes , de l'isthme de la thyroïde avec remaniement **hypoéchogène** de l'échostructure thyroïdienne prenant un aspect trabéculé.
- **Aucun nodule identifiable.**
- **Quelques ganglions jugulo-carotidien d'allure banale.**
- **Doppler couleur : Hypervascularisation globale du parenchyme.**

Thyroïdite d'Hashimoto : Cyto-ponction sous échographie le 9/11/05

- **Echographie** : présence sur la région isthmique et isthmique gauche de pseudo-nodules tout à fait typiques de nodules d'hashimoto
- **2 Cyto-ponctions** (région isthmo-lobaire gauche et médio-lobaire droit) :
 - **confirmation de la thyroïdite d'hashimoto**
 - **aucun signe de malignité**

Thyroïdite d'Hashimoto en octobre 2005

- **Bilan immunologique du 4/11/2005 :**

Ig G : 16,3 g/l (nl < 12,17 g/l)

Ig A : 1,49 g/l (nl de 0,5 à 1,6 g/l)

Ig M : 0,81g/l (nl de 0,62 à 1,77 g/l)

Ig E : 34 ui/ml

- **Sérologie Hépatite A,B,C : négatives le 9/11/05**

- **Bilan iodé du 16/08/06 :**

Iodémie: 614 nmol/l (nl: 500 à 1000)

Iodurie des 24h : 1087 nmol/l

**rapport iodurie/créatinurie: 906 nmol/mmol (nl: 30 à 300
mais créatinine urinaire basse à 1,2 nmol/l)**

HLA DR 5, DR 4, DR3 : en cours

Bilan Thyroïdien familial

- **Mère et Frère** : T3L , T4L, TSH us normaux, Thyroglobuline nle, anticorps antithyroglobuline et antiTPO négatifs.

- **Père** : bilan du 19/11/05

T3L : 2,20 pg/ml (1,8 à 4,20)

T4L : 1,30 ng/ml (0,80 à 2,4)

TSH us : 2,47 ui/ml (0,27 à 4,7)

Thyroglobuline : 5 ng/ml (nl 2 à 40)

Thyrocalcitonine : normale

Anticorps antithyroglobuline : 26 ui/ml (nl < 35)

AntiTPO augmentés : 167 ui/ml (nl < 35); 129 en fev. 06

Echographie Thyroïdienne du 02/03/06 : Thyroïde de taille nle, multi-hétéronodulaire

Evolution de la thyroïdite

Un traitement substitutif par **Lévothyrox** introduit le 4/11/2005 à la dose de 37,5 µg/j permettra **une régression du goitre , des signes cliniques et biologiques d'hypothyroïdie** dans les deux mois, ainsi qu'une normalisation progressive de la thyroglobuline, et une baisse du taux des anticorps anti-thyroglobuline, et anti-TPO , ces derniers persistants cependant à ce jour à un taux de **13880 ui/ml.**

L'échographie Thyroïdienne du 14/09:06 montre une thyroïde de taille nle, hypoéchogène , d'aspect évocateur d'Hashimoto, sans nodule suspect.

Evolution de la thyroïdite : signes biologiques

	T3L pg/ml 1,8-4,2	T4L pg/ml 0,8-2,3	TSH us ui//ml 0,12 - 5	Thyro- globuline ng//ml	Acps AntiTG <35 ui/ml	Acps AntiTPO <60 ui/ml
14/10/05	1,6	0,21	66,8	121	77	>10000
16/11/05	2,2	1,1				92 000
05/12/05	3,20	0,98	18,4			
16/01/06	4,2	1	7,28			
27/01/06	4	1,3	3,3	47,29	<10	26 413
24/07/06	nl	nl	7,07			
18/08/06	nl	nl	0,69	47	75,9	13 380

Evolution du sarcome d'Ewing

Bilan d'extension fait fin juillet 2006 :

- Scanner humérus gauche : normal
- Scanner thoracique : normal
- IRM cérébrale : doute sur une petite récurrence cérébrale en regard de la cavité chirurgicale antérieure, d'environ 1 cm, confirmée par le scanner cérébral
- Scintigraphie osseuse : pas de localisation secondaire

Toujours en cours de chimiothérapie à ce jour

Revue de la littérature

- L'association **T.H -maladie auto-immune** est connue : **diabète de type I, vitiligo, urticaire chronique**
- Celle **d' T.H et d'un cancer** est de plus en plus décrite : cancer thyroïdien (vésiculaire papillaire, parfois médullaire , lymphome non hodgkinien) , lymphome non hodgkinien atteignant d'autres organes, mais aussi cancer du sein, du colon de manière plus controversée (cf bibliographie) .
En général la thyroïdite survient avant le cancer ou en même temps.
- Cependant, il s'agit à notre connaissance **du premier cas rapporté de SE associé.**

Bibliographie

- **Haschimoto's Thyroiditis and Breast Cancer**

Mayo Clin Proc. 1976 May; 51(5):263-5. Maruchi N. Annegers JF.

- **Autoimmune Thyroid diseases in Women with Breast Cancer and Colorectal Cancer**

*Physiol.Res.*53:693-702 2004. J.Jiskra, Z.Limanova

- **Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy**

J clin Endocrinol Metab. 1996 MAR;81(3):990-4 Italie

Giani.c, Fierabracci P.

- **Development of severe aplastic anemia in a girl with Haschimoto's Thyroiditis and papillary thyroid carcinoma**

Rinsho Ketsueki. 2003 May; 44(5):328-33. Yagasaki H, Inukai T. Japon

• **The incidence of thyroid carcinoma in Haschimoto's Thyroiditis.**

Am Surg . 1987 Aug; 53 (8) : 442-5. Ott RA. McCall AR.

• **Haschimoto's thyroiditis with medullary carcinoma**

Can J Surg. 1992 Oct;35(5):528-30. Gaskin D, Parai SK

• **Female patient with a history of Haschimoto's thyroiditis , diagnosed with a malt lymphomaof both breast.**

Onkologie.2003 Jun; 26(3):277-80. Germany. Kraemer DM, Weissinger F.

• **Rare malignant tumors of thyroid**

G Chir. 2004 Nov-Dec; 25511-12°:420-3. Di Cataldo A, Sgroi AV, Italie

• **Primary thyroid lymphoma and Haschimoto's thyroiditis**

An Med Interna. 2005 Oct; 22(10):503-4

Revue de la littérature : SE et cancer thyroïdien

La survenue de cancer thyroïdien après traitement pour cancer de l'enfant est connue mais **dans plus de 80 % des cas il s'agit d'enfant ayant reçu une irradiation de la tête ou du cou** dans le cadre d'un lymphome hodgkinien ou de prophylaxie de rechute de LAL.

Un article de Peter Black sur ce sujet paru en **1998 dans *Médical and Pédiatric Oncology*** rapporte entre autre cas, ceux de 2 fillettes de 3 ans et 10 ans atteintes de sarcome d'Ewing et ayant développé un cancer thyroïdien 16 et 12 ans après traitement de leur SE :

- L'une avait un SE du fémur et avait été irradié à ce niveau (40 gr); l'autre avait un SE de la partie distale de l'humérus et avait également été irradié localement (30 gr).
- La chimiothérapie reçue comprenait de l'adriamycine, de la vincristine, de l'actinomycine D, de l'endoxan.

Secondary Thyroid Carcinoma after traitement for Childhood Cancer. *Médical and Pédiatric oncology* 31:91-95 (1998)

Discussion

- Bien qu'aucun dosage des hormones thyroïdiennes n'ait été réalisé durant le traitement initial, on peut supposer que **la Thyroïdite est apparue secondairement au SE**, d'après la chronologie de la symptomatologie clinique.
- Cependant **aucune des drogues de chimiothérapie** reçues avant la Thyroïdite, n'est connue dans la littérature pour en être responsable; de plus l'enfant **n'avait reçu ni interféron, ni radiothérapie**.
Elle avait subi par contre plusieurs injections d'iode lors des différents scanners réalisés pour le diagnostic et le suivi de son SE initial et de sa récurrence.
- De plus, il semble exister une **prédisposition génétique du côté paternel** à la fois pour la TH (TH subclinique chez le père) et le SE (SE chez un cousin germain du père).

Discussion

Ce cas clinique pose la question de la relation entre ces 2 maladies :

- 1/ La prédisposition à la TH a t-elle favorisé la survenue du sarcome d'Ewing chez cette jeune enfant ou chez le cousin germain du père, comme cela semble exister pour d'autres cancers associés à cette maladie ?**
- 2/ Ou bien le stress lié à la maladie cancéreuse , à la récurrence cérébrale ou les traitements en rapport ont-ils déclenché la thyroïdite chez cette enfant prédisposée génétiquement ?**
- 3/ Ou encore est-ce une association fortuite ?**

Conclusion

Cette observation nous amène à proposer certaines directives dans le suivi d'enfants atteints de sarcome d'Ewing :

- Faire un **bilan thyroïdien initial** comprenant le dosage des anticorps anti-thyroïdiens, puis régulièrement pendant le traitement et à long terme .
- **En cas d'apparition de goitre** avec ou sans signes de thyroïdite , pratiquer des cyto-ponctions thyroïdiennes qui, seules, permettront le diagnostic différentiel d'avec une métastase du SE, d'éliminer également un cancer thyroïdien fréquemment associé à la TH le cas échéant .