

Double localisation d'un germinome cérébrale, à propos d'un cas

Dr K. BESSAID^a, Dr M. MEZOUE^a, Pr D. MESKINE^a

^a EPH Bologhine Ibn Ziri, ALGER

Abstract

INTRODUCTION

Les tumeurs germinales sont des tumeurs embryonnaires localisées essentiellement au niveau des gonades, leurs localisation cérébrale est rare présentant moins de 1% des néoplasies intracrâniennes.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une jeune fille âgée de 20 ans sans antécédents pathologiques, présentant un diabète insipide évoluant depuis un an associé à une spanioménorrhée, l'IRM a révélé un aspect évoquant un germinome de la tige pinéale(12 mm de grand axe), avec une deuxième localisation au niveau de la tige pituitaire (12mm de grand axe), et une disparition de l'hyper signal spontané de la post hypophyse, Un dosage de marqueurs tumoraux : est revenu positif pour les β HCG à 8.33 μ UI/ml (normalement <2 mUI/ml)et normal pour les autres marqueurs, ce qui a confirmé le diagnostic d'un germinome pur sans avoir recours à la biopsie.

DISCUSSION

Les germinomes à double localisation pinéale et suprasellaire restent rare et ne présente que 5-10 % des germinomes avec seulement 15 cas rapportés dans la littérature, l' expression clinique est polymorphe et l'imagerie apporte une sémiologie radiologique très évocatrice, le traitement repose surtout sur la radiothérapie, et parfois sur une association de radio et de chimiothérapie cette dernière alternative était notre choix thérapeutique avec une bonne évolution clinique et biologique.

INTRODUCTION

Les tumeurs germinales sont des tumeurs embryonnaires localisées essentiellement au niveau des gonades, leurs localisation cérébrale est rare présentant moins de 1% des néoplasies intracrâniennes. Elles peuvent être pures (de bon pronostic), ou mixtes sécrétants ou non (de moins bon pronostic). L'apport de l'imagerie et des marqueurs tumoraux est considérable et peut même éviter le recours à la biopsie qui s'avère parfois difficile.

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une jeune fille âgée de 20 ans sans antécédents pathologiques particuliers, mis à part une lobectomie gauche pour un nodule thyroïdien de nature colloïde remanié, présentant un syndrome polyuro polydipsique évoluant depuis une année associé à une spanioménorrhée.

L'examen clinique retrouve, une patiente en aménorrhée depuis 3 mois avec un test au progestatif négatif, une galactorrhées provoquée bilatérale, un syndrome polyuro polydipsique quantifié à 6 litre par jour, absence de signes d'hypertension intracrânienne. Présence de quelques signes cliniques d'hypothyroïdie à savoir : une sécheresse cutanée, frilosité et constipation. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Sur le plan biologique, l'osmolarité urinaire est de 65mosm/l posant le diagnostic de diabète insipide centrale, une hypothyroïdie d'origine très probablement mixte vu les ATCD de loboisthmectomie, une hyperprolactinémie et un hypogonadisme hypogonadotrope.

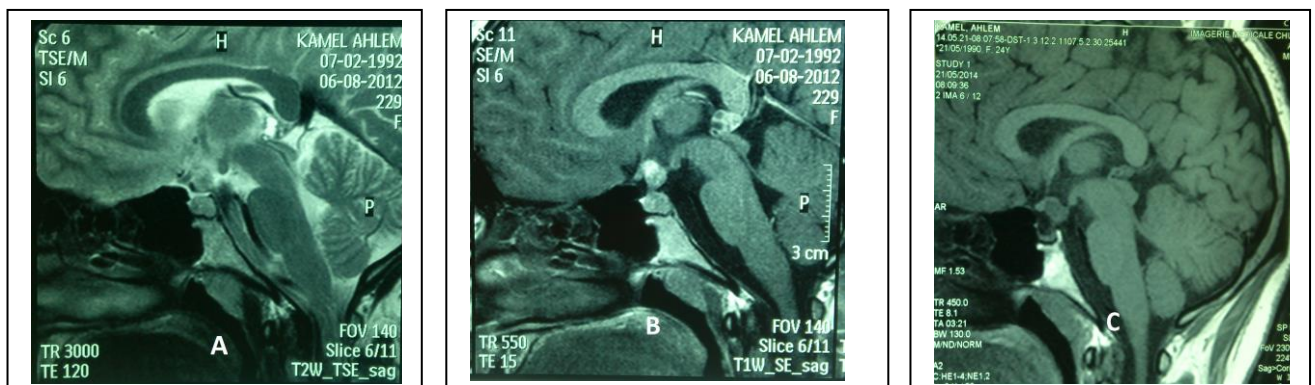
	prolactine	TSH	FT4	CORTISOL	ACTH	FSH	LH	E2
	95,10	7,02	2	476,70	5,40	4,66	0,45	83
normes	5,18- 26,35ug/l	0.17- 4mui/ml	11.5- 23pmol/l	171- 536Nmol/l	10- 60Pg/ml	PF :1,8- 12 UI/l	0,5- 12 UI/l	PF :30- 200

Tableau 1 : Résultats des bilans hormonaux.

Sur le plan radiologique : L'IRM hypothalamo-hypophysaire (6/08/12) a révélé un processus occupant la région pinéale de signal charnu, hétérogène, étendu sur 12 mm de grand axe, avec remaniement nécrotico-kystique, avec un 2eme processus occupant l'espace de la tige pituitaire et du tubercinérum supra sellaire mesuré à 12 mm de grand axe de signal charnu hétérogène, une disparition de l'hypersignal spontané de la post hypophyse, évoquant un germinome bifocal pinéal et pituitaire.

Le dosage de marqueurs tumoraux : est revenu positif pour les β HCG à 8.33 μ UI/ml (normalement <2 mUI/ml) mais inférieur à 50 mUI/ml et normal pour les autres marqueurs, ce qui confirme le diagnostic d'un germinome pur sans avoir recours à la biopsie, jugée difficile par les chirurgiens (processus de petite taille); L'IRM médullaire n'a pas objectivé d'extension médullaire.

Nous avons préconisé une hormonothérapie substitutive à base de lévothyrox, minirin et une chimiothérapie première suivie d'une radiothérapie. La chimiothérapie a été administrée à raison de trois séances de vinblastine, bléomycine, cisplatine espacé d'un mois d'intervalle, l'évolution après chimiothérapie était marquée par une réduction du volume des masses tumorales, mesurant 8 mm au niveau de la région pinéale et 6 mm au niveau de la glande pituitaire, avec négativation des β HCG en faveur de notre diagnostic; mais une progression tumorale a été observée sur une IRM de control effectuée 3 mois après la chimiothérapie des deux masses pinéale mesurant 10 mm, et pituitaire mesurant 15mm, accompagnée d'une réassentiment des β HCG évoquant une récurrence tumorale liée très probablement au délai de programmation de la radiothérapie, en effet la patiente n'a pu bénéficier d'une radiothérapie que 6 mois après la fin du protocole de chimiothérapie à raison de 24 gray sur l'encéphale en totalité et 50 gray sur la région pinéale et pituitaire. Une IRM de control effectué 6 mois post radiothérapie a objectivé une éduction du volume tumoral, siégeant au niveau de la région infundibulaire mesuré à 8 mm de grand axe, discrètement modifié après injection de produit de contraste, persistance d'un petit reliquat, au niveau de la région pinéale mesurant 8 mm de grand axe, dont la partie nécrotico-kystique est plus importante et discrètement rehaussé après injection de produit de contraste (image d'allure séquellaire avec présence de calcification à la TDM) avec négativation des β HCG.



A,B : Coupes IRM sagittal T1, T2 SE montrant la double localisation du germinome avant traitement ; C : contrôle deux ans après traitement par chimio et radiothérapie, montrant une nette régression.

DISCUSSION

Les germinomes font partie des tumeurs germinales malignes et touchent le plus souvent les adolescents et les adultes jeunes avec nette prédominance masculine. D'origine strictement extraneurale, mais développés le long de la ligne médiane en particulier dans la région pinéale et la région suprasellaire, les cellules germinales primordiales, précurseurs des cellules germinales, localisées dans le mésoderme extraembryonnaire, migrent le long du mésentère dorsal pour gagner les crêtes génitales qui seront à l'origine des gonades. Sur leur trajet de migration au cours de l'embryogenèse, ils peuvent se développer dans la région pinéale comme à l'extrémité antérieure du 3ème ventricule ou ils se manifestent macroscopiquement des mois ou des années après l'apparition du diabète insipide, C'est l'hypothèse de mauvaise migration et incorporation cellulaire. La tumeur siège le plus souvent dans la région pinéale ou dans la région suprasellaire et hypothalamique (35% des cas) ; une localisation intrasellaire est possible mais rare et l'association germinome intrasellaire germinome pinéal a déjà été rapporté. Les tumeurs germinales peuvent être pures et représentent 2/3 des cas (germinomes purs) ou mixtes, associant plusieurs composantes tissulaires (tératome mature ou immature, choriocarcinome sécrétant de l'hCG, tumeur du sac vitellin sécrétant de l'alpha-foetoprotéine ou carcinome embryonnaire).

L'expression clinique est polymorphe et associée à un syndrome d'HIC des troubles oculomoteurs ainsi qu'un syndrome endocrinien par compression infundibulaire expliquant le diabète insipide qui s'accompagne de déficit anté-hypophysaire dans plus de la moitié des cas, en GH (50 à 100 % selon les séries), en TSH (0 à 80 %), en ACTH (40 à 60 %) ou gonadotrophines. Dans environ la moitié des cas, il existe une hyperprolactinémie modérée (30 à 60 ng/ml) témoignant de l'atteinte de la tige pituitaire.

L'imagerie cérébrale apporte une aide considérable au diagnostic. Le scanner cérébral retrouve une masse bien limitée, homogène, ronde ou lobulée, iso ou hyperdense de la région pinéale ou suprasellaire, se réhaussant après injection de produit de contraste. L'IRM est l'examen indispensable permettant de différencier une glande pinéale normale d'une tumeur pinéale en sachant que la taille d'une glande pinéale mesure entre 5 et 10 mm dans son grand axe et de 1 à 4,5 mm d'épaisseur. Le germinome apparaît habituellement comme une masse bien limitée, iso intense en T1 et iso ou hyper intense en T2, prenant le gadolinium de façon homogène.

Le diagnostic de certitude repose sur les données histologiques, mais les nouveaux moyens diagnostiques représentés par les marqueurs tumoraux et l'imagerie moderne peuvent conduire à une présomption suffisante pour débiter un traitement basé sur la radiothérapie et la chimiothérapie, en effet, Plusieurs auteurs ont conclu que les localisations multifocales médianes sont associées uniquement aux germinomes, rendant la biopsie non indispensable. La recherche de marqueurs tumoraux dans le sang voir le LCR est systématique car leur positivité suffit pour poser le diagnostic d'une forme sécrétante moins différenciée, c'est ainsi que toute élévation des α FP exclue la forme pure, et nécessite une thérapie plus intensive. L'absence de marqueurs tumoraux permet d'éliminer les tumeurs germinales malignes sécrétantes, néanmoins, certains germinomes purs peuvent s'accompagner d'une sécrétion très faible de β hCG dont la concentration est inférieure à 50 UI/l, aussi bien dans le sérum que dans le LCR (8 à 15 % des cas selon les séries), ces concentrations suggèrent la présence de cellule syncytiotrophoblastique dans le germinome, comme cela a été décrit dans les formes extra-crâniennes. Pour les quelques patients présentant une élévation modérée des β hCG dans le sérum ou le LCR, la biopsie n'a pas d'intérêt diagnostique mais éventuellement thérapeutique en permettant la mise en évidence de différents contingents tumoraux non sécrétant,

(en particulier t ratomateux) dont la présence peut modifier le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

La dissémination de cette tumeur se fait essentiellement par voie lepto-méningée, ils peuvent disséminer dans le parenchyme cérébral, ou vers les cavités ventriculaires et les espaces sous arachnoïdiens ; le bilan initial d'extension doit donc comporter une analyse cytologique et des marqueurs du LCR ainsi qu'une IRM médullaire.

Malgré des taux de guérison élevés, le traitement actuel des germinomes intracrâniens reste controversé. Les germinomes intracrâniens peuvent être guéris par la radiothérapie : la survie globale après radiothérapie cr niospinale varie entre 86 et 97 %. La dose optimale est controversée, la majorité des auteurs optant pour la dose de 40 grays. Les germinomes intracrâniens, sont sensibles à la chimiothérapie, en particulier au cyclophosphamide et aux sels de platine mais avec un taux de récidive élevé (cas de notre patiente) , d'où l'intérêt d'un complément par radiothérapie, en effet de nouvelles stratégies thérapeutiques ont donc été développées, utilisant une chimiothérapie première afin d'éviter ou de réduire le volume d'irradiation.

Certaines publications ont rapport  un taux de rechute augmenté pour les germinomes avec des concentrations modérées de β hCG par rapport à ceux avec des concentrations nulles, Ceci implique un suivi régulier de notre patiente à fin de guetter les rechutes tardive qui peuvent survenir dans cette entité. Les formes bifocales doivent être considérées et traitées comme des formes locorégionales et non métastatiques car leur évolution est identique.

Conclusion :

Les germinomes à double localisation pinéale et suprasellaire restent rare et ne présente que 5-10 % des germinomes avec seulement 15 cas rapportés dans la littérature, l' expression clinique est polymorphe et l'imagerie apporte une sémiologie radiologique très évocatrice, le traitement repose surtout sur la radiothérapie, et parfois sur une association de radio et de chimiothérapie cette dernière alternative était notre choix thérapeutique avec une bonne évolution clinique, biologique et radiologique.

auteurs	cas	symptomes	Diagnostic	traitement	Evolution
Alfidal et al	1	Diabète insipide	BST	radiothérapie	Bonne
Ballesteros et al	1	Diabète insipide	BST	radiothérapie	Bonne
Crozes el al	1	Diabète insipide	Imagerie		Bonne
Hadjikoutis et al	1	Diabète insipide Baisse de l'acuité visuelle Hypertension intracrânienne	BST	radiothérapie	Vision normale
Haque et al	1		BST	radiothérapie	Bonne
Lee et al	1	Diabète insipide	BST	radiothérapie	Bonne
Roganovic et al	1	Diabète insipide	BST	radiothérapie	Bonne
Scheneqq et al	1	potomanie	BST	radiothérapie	Bonne
Sugiyama et al	6	Diabète insipide Baisse de l'acuité visuelle	Biopsie stéréotaxique BST	radiothérapie	
F. Lakhdar et AL	1	Diabète insipide Baisse de l'acuité visuelle	BST	Radiothérapie chimiothérapie	Bonne

Tableau 2: les germinomes à double localisation pinéale et supra sellaire d'après F. Lakhdar et al. journal de neuro radiologie(2008), Science direct.

Bibliographie :

1. Bouffet E., *et al.* 1999. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Société française d'oncologie pédiatrique. Br J Cancer* 79: 1199-1204.
2. Hoffman H.J., *et al.* 1991. Intracranial germ cell tumors in children. *J Neurosurg* 74 : 545-551.
3. Jennings M., Gelman R., Hochberg F. 1985. Intracranial germ cell tumors : natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63 : 155-167.
4. Sano K. 1999. Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg* 90 : 258-264.
5. Iwato M., *et al.* 2000. Alterations of the INK4a/ARF locus in human intracranial germ cell tumors. *Cancer Res* 60: 2113-2115.
6. Baranzelli, M.C., *et al.* 1997. Nonmetastatic intracranial germinoma: the experience of the French society of pediatric oncology. *Cancer* 80: 1792-1797.
7. Pomarede R., *et al.* 1982. Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma : an attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients. *J Pediatr* 101 : 374-378.
8. Plantaz D., *et al.* 1992. Tumeurs germinales primitives du système nerveux chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Fr Pediatr* 49 : 87-92.
9. Mootha S.L., *et al.* 1997. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1362-1367.
10. Leger J., Velasquez A., Garel C., Hassan M., Czernichow P. 1999. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 1954-1960.
11. Sklar C.A., Grumbach M.M., Kaplan S.L., Conte F.A. 1981. Hormonal and metabolic abnormalities associated with central nervous system germinoma in children and adolescents and the effect of therapy : report of 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 52 : 9-16.
12. Paulino A.C., Wen B.C., Mohideen M.N. 1999. Controversies in the management of intracranial germinomas. *Oncology* 13 : 513-517. Discussion 521-530.
13. Uematsu Y., Tsuura Y., Miyamoto K., Itakura T., Hayashi S., Komai N. 1992. The recurrence of primary intracranial germinomas. Special reference to germinoma with STGC. *J Neurooncol* 13 : 247-256.
14. Shibamoto Y, Takahashi M, Sasai K. 1997. Prognosis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 505-510.
15. Liang L., *et al.* 2000. Dynamic MR imaging of neurohypophyseal germ cell tumors for differential diagnosis of infundibular diseases. *Acta Radiol* 41: 562-566.
16. Spiegel A.M., *et al.* 1976. Diagnosis of radiosensitive hypothalamic tumors without craniotomy. *Ann Intern Med* 85 : 290-293.
17. Oi S., Matsumoto S. 1992. Controversies pertaining to therapeutic modalities for tumors of the pineal region : a worldwide survey of different patient populations. *Childs Nerv Syst* 8 : 332-336.
18. Fehn M., Bettendorf M., Ludecke D.K., Sommer C., Saeger W. 1999. Lymphocytic hypophysitis masking a suprasellar germinoma in a 12-year-old girl--a case report. *Pituitary* 1: 303-307.
19. Fricke O., Faust T., Schröder R., Benz-Bohm B., Speder B., Schönau E. 1999. Appearance of a germinoma in a 19-year-old adolescent 3 years after the diagnosis of neurohypophysitis. Abstract P99, *Horm Res* 51 (suppl 2): 37.
20. Shirato H., *et al.* 1997. Analysis of long-term treatment of intracranial germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 511-515.
21. Bamberg M., *et al.* 1999. Radiation therapy for intracranial germinoma: results of the German cooperative prospective trials MAKEI 83/86/89. *J Clin Oncol* 17: 2585-2592.
22. Hardenbergh P.H., *et al.* 1997. Intracranial germinoma: the case for lower dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 419-426.
23. Dearnaley D.P., A'Hern R.P., Whitaker S., Bloom H.J.G. 1990. Pineal and CNS germ cell tumors : Royal Marsden hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 : 773-781.
24. Inamura T., Nishio S., Ikezaki K., Fukui M. 1999. Human chorionic gonadotrophin in CSF, not serum, predicts outcome in germinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 654-657.
25. Sawamura Y., de Tribolet N., Ishii N., Abe H. 1997. Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection ? *J Neurosurg* 87: 262-266.
26. Shibamoto Y., Takahashi M., Abe M. 1994. Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 70: 984-989.

27. Matsutani M., *et al.* 1997. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 verified cases. *J Neurosurg* 86 : 446-455.
28. Darendeliler F., Livesey E.A., Hindmarsh P.C., Brook C.G. 1990. Growth and growth hormone secretion in children following treatment of brain tumours with radiotherapy. *Acta Paediatr Scand* 79 : 950-956.
29. Clayton P.E., Shalet S.M. 1991. The evolution of spinal growth after irradiation. *Clin Oncol R Coll Radiol* 3 : 220-222.
30. Mulhern R.K., Hancock J., Fairclough D., Kun L. 1992. Neuropsychological status of children treated for brain tumors : a critical review and integrative analysis. *Med Ped Oncol* 20 : 181-191.
31. Sutton L.N., *et al.* 1999. Quality of life of adult survivors of germinomas treated with craniospinal irradiation. *Neurosurgery* 45: 1292-1297; discussion 1297-1298.
32. Haddock M.G., Schild S.E., Scheithauer B.W., Schomberg P.J. 1997. Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 915-923.
33. Aoyama H., *et al.* 1998. Retrospective multi-institutional study of radiotherapy for intracranial non-germinomatous germ cell tumors. *Radiother Oncol* 49: 55-59.
34. Allen J.C., Kim J.H., Packer J.R. 1987. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed germ cell tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 67 : 65-70.
35. Patel S.R., Buckner J.C., Smithson W.A., Scheithauer B.W., Groover R.V. 1992. Cisplatin-based chemotherapy in primary central nervous system germ cell tumors. *J Neuro-Oncol* 12 : 47-52.
36. Balmaceda C., *et al.* 1996. Chemotherapy without irradiation - a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors : results of an international cooperative trial. *J Clin Oncol* 14 : 2908-2915.
37. Alifdal M, El Abbadi N, Maftah M, Banani A, Benjaafar N, Bellakhdar F. Double localization of intracranial germinoma. Report of a case. *Neurochirurgie* 1995;41(6):424—8.
38. Ballesteros MD, Duran A, Arrazola J, Redondo MJ, Bordiu E, de Abajo S, Charro AI. Primary intrasellar germinoma with synchronous pineal tumor. *Neuroradiology* 1997;39(12):860—2.
39. Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ, *et al.* Pineal tumors: experience with 48 cases over ten years. *Childs Nerv Syst* 1998;14:53—8
40. Crozes P, Bauduceau B, Mayaudon H, Bequet D, Hor F, Merrer J, Pharaboz C, Gautier D, Germinome intracrânien. *Médecine et armées* 1994;22(7):515—7 (13 ref.)
41. Glanzmann C, Seelentag W. Radiotherapy for tumors of the pineal region and suprasellar germinomas. *Radiother Oncol* 1989;16(1):31—40.
42. Hadjikitou S, Hughes T. Germinoma with synchronous involvement of the pineal gland and the suprasellar region: a treatable cause of visual failure in a young adult. *Eye* 2004;18(5):525—6.
43. Haque F, Zahid M, Ahmed SA, Naseem S. Synchronous germinomas in the pineal and suprasellar region. *Indian Pediatr* 2005;42(4):376—9.
44. Lee L, Saran F, Hargrave D, Bodi I, Bassi S, Hortobagyi T, Germinoma with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions. *Child Nerv* 2006;22(12):1513—8(Epub 2006 Oct 13).
45. Nakano S, Uehara H, Kinoshita K, Unusual clinical presentation of a presumed pineal germinoma with two disseminated lesions. *Neurosurgery* 1988;23(2):235—6 (5 ref.).
46. Popovic MB, Diezi M, Kuchler H, Abouzeid H, Maeder P, Balmer A, Munier FL. Trilateral retinoblastoma with suprasellar tumor and associated pineal Cyst. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(1):53—6.
47. Regis J, Bouillot P, Rouby-volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy : review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996;39:907—14.
48. Roganovic Z, Ilic S, Savic M, Antic B, Cirkovic S, Dekic M, Andelkovic Z, Ristic L. Suprasellar and pineal germinoma with spinal dissemination. *Vojnosanit Pregl* 1996;53(4):331—4.
49. Schnegg JF, Burckhardt P, de Tribolet N. Double suprasellar and pineal germinoma with potomania. *Schweiz Med Wochenschr* 1980;110(24):950—2.
50. Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, Mukada K, Arita K, Kurisu K, Hotta T, Ogasawara H, Sumida M. Intracranial germ-cell tumor of synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions: report of six cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1992;38(2):114—20.

