

Société Française de Pathologie

## **HISTOSEMINAIRE SFP**

### **LESIONS D'INTERET GENERAL EN PATHOLOGIE PEDIATRIQUE**

Pr L. Boccon-Gibbod, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Paris  
Dr R Bouvier, Hôpital Edouard Herriot, Lyon  
Pr N Brousse, Hôpital Necker Enfants Malades , Paris  
Dr F Dijoud, Hôpital Debrousse, Lyon  
Dr S Fraitag, Hôpital Necker Enfants Malades , Paris  
Dr F Geissmann, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris  
Pr M Peuchmaur, Hôpital Robert Debré, Paris  
Dr V. Verkarre, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Coordination : Michel Peuchmaur

Carrefour Pathologie 2004

## SOMMAIRE

<b>Cas n°1</b> N. Brousse et V. Verkarre, maladie coeliaque	p. 3
<b>Cas n°2</b> N. Brousse et F. Geissmann, histiocytose langerhansienne du tibia	p.7
<b>Cas n°3</b> S. Fraitag, Xanthogranulome juvénile	p.11
<b>Cas n°4</b> M Peuchmaur, polypose de Peutz-Jeghers (localisation gastrique )	p.14
<b>Cas n° 5</b> R Bouvier, Lymphangiome kystique du méésentère	p.21
<b>Cas n° 6</b> F Dijoud, Kyste aneurismatique ou aneurismal	p.27
<b>Cas n° 7</b> L. Boccon-Gibod, Rhabdomyosarcome alvéolaire avec translocation PAX 3/FKHR. Expression anormale de CD99	p.32
<b>Cas n° 8</b> M. Peuchmaur, Tératome sacro-coccygien avec tumeur du sinus endodermique (Yolk sac tumor)	p37

## **Cas n°1**

Nicole Brousse et Virginie Verkarre

### **RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

Enfant âgé de 7 ans.

Cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale à 3 ans

Biopsie duodénale

### **DIAGNOSTIC PROPOSE :**

Atrophie villositaire totale compatible avec le diagnostic de maladie coeliaque

### **DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DU CAS**

La biopsie intéresse un fragment de muqueuse duodénale dont le relief villositaire est presque totalement aplati. Il ne persiste que quelques moignons. L'épithélium de surface est de hauteur inégale, parfois normal, parfois aminci. Il est le siège d'une augmentation importante du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE). Les tubes glandulaires sont allongés et le siège d'une augmentation du nombre des mitoses. Le chorion est de richesse cellulaire augmentée et contient un infiltrat cellulaire polymorphe, à prédominance de cellules lymphoplasmocytaires.

En conclusion, atrophie villositaire totale, associée à une augmentation du nombre des LIE, à un allongement des cryptes et à une augmentation de la cellularité du chorion. Cet aspect est compatible avec le diagnostic de maladie coeliaque.

### **COMMENTAIRES**

Le diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire (AV) intestinale nécessite, outre une parfaite analyse histologique, la connaissance de l'histoire clinique et des données biologiques du patient.

La maladie coeliaque est la cause la plus fréquente d'AV en Europe. Sa fréquence est variable d'un pays à l'autre et selon que l'on considère les formes silencieuses, asymptomatiques (fréquentes, de l'ordre de 1/100 à 1/300 en France) ou symptomatiques (moins fréquentes, de l'ordre de 1/2500 à 1/3500 en France).

Le diagnostic de maladie coeliaque est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques.

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de maladie coeliaque sur une biopsie intestinale associent une atrophie villositaire, une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la cellularité du chorion.

L'atrophie villositaire est le premier critère histologique diagnostique de la maladie coeliaque. Le deuxième critère histologique majeur dans la maladie coeliaque active est l'augmentation constante du nombre des LIE, variant de 40 à 150 pour 100 cellules épithéliales.

Dans de rares cas de maladie coeliaque, notamment chez l'adulte jeune, l'atrophie villositaire peut être partielle voire absente. Une augmentation notable des LIE, même sans atrophie villositaire devra faire évoquer et rechercher une maladie coeliaque.

L'association d'une atrophie villositaire à la présence d'anticorps sériques anti-endomysium et d'anticorps anti-transglutaminase permet de porter le diagnostic de MC avec une quasi-certitude. La spécificité des anticorps anti-gliadine est moindre.

Seule, cependant, la réparation plus ou moins complète des lésions histologiques après un régime sans gluten (RSG) strict permet d'affirmer le diagnostic. L'AV réapparaît lorsque l'on réintroduit le gluten dans l'alimentation (épreuve de rechute) mais cette épreuve de réintroduction du gluten n'est plus requise actuellement pour affirmer le diagnostic.

Le régime sans gluten bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à quelques années, plus rapidement et complètement chez l'enfant que chez l'adulte. Le nombre de LIE diminue tout en restant en moyenne plus élevé que la normale (20 à 35 pour 100 cellules épithéliales).

Chez l'enfant, la muqueuse est habituellement normale ou presque après 1 an de régime. Lorsque les lésions régressent plus lentement, il faut suspecter des écarts de régime. Les arguments en faveur du bon suivi du régime sans gluten sont, outre l'enquête diététique, la disparition des anticorps anti-endomysium après 6 à 12 mois de régime, le retour à une architecture villositaire normale et la diminution des LIE.

Chez l'enfant et l'adolescent, après une période plus ou moins longue de régime sans gluten, la reprise d'une alimentation normale n'implique pas toujours une rechute clinique. Cette évolution clinique satisfaisante, ou tolérance clinique, n'est cependant pas corrélée à l'évolution des lésions histologiques.

## **Evaluation de l'atrophie villositaire**

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. La quantification de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités et des cryptes.

Nous utilisons en pratique une classification simplifiée :

- Muqueuse normale
- AV partielle
- AV sub-totale
- AV totale

## **Etiologies des atrophies villositaires**

- Maladie coeliaque
- Causes d'atrophie villositaire particulières à l'enfant
  - o Intolérance aux protéines du lait de vache
  - o Pathologies du revêtement épithélial
    - Atrophie micro-villositaire
    - Dysplasie épithéliale
- Maladie des chaînes alpha
- Causes inflammatoires et infectieuses
  - o Sprue tropicale
  - o Maladie de Whipple
  - o Maladie de Crohn
  - o Causes infectieuses : giardiase, cryptosporidiose, coccidiose...
- Causes dysimmunitaires
  - o Entéropathie auto-immune
  - o Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
  - o Rejet de greffe intestinale
  - o Déficits immunitaires
    - Déficit sélectif en IgA
    - Déficits immunitaires communs variables
- Atrophie villositaire iléale primitive

## **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Le diagnostic histologique d'une atrophie villositaire est le plus souvent facile, mais il faut connaître les pièges de la biopsie intestinale :

- elle nécessite une orientation parfaite : une mauvaise orientation d'une biopsie intestinale peut donner un aspect de « fausse » atrophie villositaire.
- Avant de porter le diagnostic de maladie coeliaque, il faut éliminer, par les données cliniques et biologiques, les autres causes d'atrophie villositaire.
- Dans la maladie coeliaque, l'atrophie villositaire n'est jamais le seul signe histologique présent. L'augmentation du nombre des LIE est un des critères le plus spécifique de la maladie coeliaque

Il suffit de se rappeler que l'atrophie villositaire n'est qu'un des critères histologiques de la maladie coeliaque qui associe en plus une augmentation du nombre des LIE, une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la cellularité du chorion..

## **REFERENCES**

- Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Sloan JM, Talbot IC, Warren BF, Williams GT. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology: Malnutrition, maldigestion and malabsorption. Oxford : Blackwell Science, 2003
- Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Patey-Mariaud de Serre N, Leborgne M, Grosdidier E, *et al.* Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003 ; 52 : 205-11
- Patey-Mariaud de Serre N, Verkarre V, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Schmitz J, Brousse N. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Ann Pathol* 2001 ; 21 : 319-33
- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, *et al.* Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000 ; 356 : 203-8
- Patey-Mariaud de Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre, Roche B, *et al.* Distinction between coeliac disease and refractory sprue : a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000 ; 37 : 70-7

## **Cas n° 2**

Nicole Brousse et Frédéric Geissmann

### **RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

Jeune garçon de 20 mois

Boiterie de la jambe gauche depuis 15 jours. Petite réaction périostée il y a 15 jours, actuellement ostéolyse ++ du tibia. Bilan biologique normal

Exploration chirurgicale.

### **DIAGNOSTIC PROPOSE :**

Curetage d'un foyer d'histiocytose langerhansienne du tibia gauche.

### **DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DU CAS**

La biopsie d'os cortical montre une réaction osseuse périostée associée à une lésion sous-jacente d'histiocytose langerhansienne. Celle ci comporte un infiltrat cellulaire polymorphe associant de nombreux polynucléaires éosinophiles, des cellules géantes multinucléées et des histiocytes langerhansiens. Ceux-ci sont identifiés sur leur noyau encoché et sur l'expression du CD1a.

### **COMMENTAIRES**

L'observation représente un cas caractéristique d'atteinte osseuse par une histiocytose langerhansienne. Le diagnostic ne pose pas de problème, car l'aspect histologique est typique. L'histiocytose langerhansienne appartient au groupe des histiocytoses. La classification actuelle des histiocytes tient compte de la meilleure connaissance de l'origine et du phénotype des différentes cellules histiocytaires.

Sont exclues du groupe des histiocytoses :

- les tumeurs fibro-histiocytaires des tissus mous,
- les réactions inflammatoires épithélioïdes et gigantocellulaires, les lésions inflammatoires riches en histiocytes ainsi que les granulomes.

Les histiocytoses correspondent à une accumulation d'histiocytes (essentiellement macrophages et cellules dendritiques). Elles regroupent des affections très différentes :

- les histiocytoses langerhansiennes et les histiocytoses apparentées « non langerhansiennes », de type Erdheim-Chester

- les histiocytoses non tumorales (xanthogranulome juvénile, métabolique, réactionnelle, lympho-histiocytose...)
- les histiocytoses tumorales (LAM4, et LAM5, sarcome des cellules dendritiques...)

Les histiocytoses langerhansiennes comprennent :

- des pathologies d'évolution bénigne
  - o syndrome de Hashimoto-Pritzker
  - o granulome éosinophile
  - o syndrome de Hand-Schüller-Christian
- des pathologies de mauvais pronostic
  - o maladie de Letterer-Siwe

Les histiocytoses langerhansiennes comportent un infiltrat inflammatoire plus ou moins polymorphe mais contenant toujours des cellules de Langerhans. L'infiltrat comporte par ailleurs un nombre variable de polynucléaires éosinophiles, d'histiocytes (incluant des formes multinucléées, pouvant ressembler à des ostéoclastes), de polynucléaires neutrophiles et de petits lymphocytes.

Les cellules de Langerhans sont des cellules de grande taille (10 à 15 microns), à noyau tourmenté « en grain de café », à cytoplasme abondant, éosinophile. Elles contiennent en microscopie électronique des granules de Birbeck. Elles expriment la molécule CD1a, également la protéine S100, CD68, souvent CD14 et sont DR +. Récemment a été décrite l'expression spécifique de la langerin sur les cellules de Langerhans. La langerin est une glycoprotéine correspondant à un récepteur d'endocytose dont la présence sur une cellule est suffisante pour induire la formation des vésicules appelées « granules de Birbeck ».

L'histiocytose langerhansienne a une incidence de 5 par million avec la plupart des cas survenant dans l'enfance. Il existe une prédominance masculine (M/F ratio 3,7 :1).

Son expression clinique et son pronostic sont très variables, fonction de l'âge de survenue et des tissus atteints. La lésion peut être observée au sein de nombreux organes, mais les localisations les plus fréquentes chez l'enfant sont osseuses (crâne, fémur, os du bassin ou côte), cutanées et ganglionnaire. L'atteinte pulmonaire, classique chez l'adulte, en particulier l'adulte fumeur, est très rare chez l'enfant.

La majorité des cas correspond à une maladie uni-focale (granulome éosinophile solitaire). Dans les cas de maladie multifocale et uni-cystémique (maladie de Hand-Schüller-Christian), il y a une atteinte de plusieurs localisations dans un même organe, le plus souvent l'os. Dans la maladie multifocale, multi-cystémique (maladie de Letterer-Siwe), plusieurs organes sont atteints, incluant l'os, la peau, le foie, la rate et les ganglions.

L'histiocytose langerhansienne ou histiocytose à cellules de Langerhans (anciennement appelée Histiocytose X), bien que correspondant à différentes entités cliniques et de pronostic différent est définie par la même cellule. Les facteurs de pronostic de l'HL au diagnostic sont l'âge (un âge inférieur à 2 ans est de moins bon pronostic, excepté pour le syndrome de Hashimoto-Pritzker), l'existence de plusieurs organes atteints et la réponse initiale au traitement.

La physiopathogénie et l'étiologie de l'HL sont encore inconnues. On sait seulement qu'elle correspond le plus souvent à une accumulation monoclonale d'histiocytes CD1a.

Il n'existe pas actuellement de critère histopathologique de mauvais pronostic. Des études récentes ont montré que l'absence d'expression de la E-cadhérine sur les cellules de Langerhans était corrélée avec la dissémination de la maladie et que l'expression de la molécule d'adhérence  $\alpha E\beta 7$  était corrélée à la présence d'une atteinte digestive. Il est à espérer que des études ultérieures permettront de mieux connaître les facteurs pronostiques de cette maladie.

## **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

L'aspect histologique de l'infiltration osseuse est caractéristique d'une infiltration par un foyer d'histiocytose langerhansienne. Le diagnostic doit toujours être confirmé par une étude immuno-histochimique montrant l'expression de CD1a.

Le diagnostic peut être plus difficile dans d'autres organes, en particulier le ganglion et doit tenir compte de l'histoire clinique.

## **REFERENCES**

- Weiss LM, Grogan TM, Müller-Hermelink H-K, Stein H, Dura T, Favara B, *et al.* Langerhans cell histiocytosis. *In* : Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Pathology and Genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC Press, 2001 : 280-2

- Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, *et al.*  
Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000 ; 12 : 71-81
- Favara BE, Feller AC with the members of the WHO Committee on Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997 ; 29 : 157-66
- Emile JF, Donadieu J, Thomas C, Brousse N. L'histiocytose langerhansienne. Données récentes sur le diagnostic et la physiopathologie. *Ann Pathol* 1995 ; 15 : 252-9
- Diebold J, Molina T, Bigorgne C, Audouin J, Le Tourneau A. Hyperplasies et proliférations histiocytaires ganglionnaires. *Ann Pathol* 1995 ; 15 : 238-51

### **Cas n°3**

Sylvie Fraitag

### **RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

Nourrisson. Tumeur cutanée rosée et croûteuse du bras.

### **DIAGNOSTIC PROPOSE :**

Xanthogranulome juvénile

### **DESCRIPTION HISTOLOGIQUE**

Infiltrat dermique d'architecture nodulaire assez mal circonscrit ulcérant l'épiderme. Présence de très nombreuses cellules histiocytaires souvent géantes et multinucléées de taille et de forme variable, encochées, parfois d'allure syncytiale, mêlées à de très nombreux éosinophiles. Ces histiocytes ont un cytoplasme éosinophile abondant et certains présentent des images d'empéripolèse. Il n'y a pas de xanthomisation.

### **COMMENTAIRES**

Le xanthogranulome juvénile (XGJ) appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes. Ce groupe comporte des maladies hétérogènes qui se distinguent des histiocytoses langerhansiennes par la négativité du marquage CD1a et par l'absence de granules de Birbeck. Ces histiocytes ont une morphologie variable, leur cytoplasme est riche en lysosomes, leur fonction principale étant la phagocytose. Elles expriment les marqueurs habituels des macrophages CD68 et/ou Mac 387. Elles sont CD1a -, PS100 -.

Le XGJ est secondaire à une prolifération focale de monocytes-macrophages (dendrocytes du derme ?). Il représente l'archétype des proliférations histiocytaires macrophagiques qui sont de loin les plus fréquentes des proliférations histiocytaires et ont souvent une expression cutanée. Il est très fréquent chez l'enfant, plus rare chez l'adulte.

### **Présentation clinique :**

Ce sont souvent des papulo-nodules de couleur rouge à brun-jaune, siégeant principalement dans la région tête et cou, la partie supérieure du tronc et la partie proximale des membres. Ils sont présents à la naissance dans 20 % des cas ou apparaissent chez le nourrisson. On distingue des formes à nodule unique et des formes multiples. L'évolution se fait vers la régression spontanée et lente après 12 mois. De très rares patients présentent une atteinte

oculaire associée ou de la sphère ORL. L'atteinte viscérale est exceptionnelle. Il peut y avoir des formes extra-cutanées isolées de diagnostic alors plus difficile. Par ailleurs les XGJ peuvent être associés à une neurofibromatose, à une maladie de Niemann-Pick, à une mastocytose et, enfin, à une leucémie myélo-monocytaire chronique.

### **Présentation histologique :**

La forme classique est représentée par un infiltrat dense, nodulaire, mal circonscrit, intéressant le derme et parfois la partie superficielle de l'hypoderme et venant au contact de l'épiderme sans l'ulcérer. Les cellules sont polygonales ou allongées souvent très polymorphes. On observe des cellules xanthomisées et quelques cellules de Touton. Il s'y associe un granulome inflammatoire riche en lymphocytes, en éosinophiles, en neutrophiles et parfois en plasmocytes. Les cellules sont généralement CD68+, CD4 +.

En réalité l'image varie selon l'âge des lésions :

- au début les cellules ne sont généralement pas xanthomisées (tumeur cliniquement rosée) et il n'y a pas de cellules de Touton
  - à la phase d'état l'infiltrat est plus polymorphe, comportant des cellules xanthomisées, des éléments multinucléés, des cellules de Touton et un granulome inflammatoire (tumeur jaunâtre). Les cellules sont généralement CD68+, CD4+.
  - à un stade tardif apparaissent une fibrose et des cellules fibroblastiques (tumeur régressive)
- Il n'y a généralement pas de mitoses ou d'atypies ni d'ulcération épidermique

Cependant la difficulté du diagnostic de XGJ est liée aux différentes variantes architecturales ou cytologiques observées :

- variantes architecturales : formes infiltrantes (hypoderme, muscle), formes hypodermiques pures, formes ulcérantes
- variantes cytologiques : atypies cytonucléaires, mitoses. Polymorphisme cellulaire: on peut, en effet, observer toutes les morphologies cellulaires que peut prendre un macrophage soit de façon prédominante soit isolément : cellules oncocytaires, cellules non xanthomisées, cellules spumeuses, cellules fusiformes (marquage particulier CD68-, Mac 387+), cellules vacuolisées ou encochées, présence d'une empéripolèse....

### **Diagnostic différentiel :**

Une lésion non xanthomisée peut faire discuter une histiocytose langerhansienne (CD1a) et surtout un naevus de Spitz dermique. Inversement il n'est pas rare qu'un naevus de Spitz

dermique soit interprété comme un XGJ. Une localisation cutanée de leucémie à composante monocyttaire peut également être discutée, en particulier s'il existe des atypies. La présence d'une empérioplose, très banale au cours du XGJ, ne doit pas conduire à elle seule au diagnostic de maladie de Destombes-Rosai-Dorfman, de même que la présence de cellules d'allure oncocyttaire et de cellules géantes à cytoplasme « en verre dépoli » ne doivent pas faire porter chez un enfant un diagnostic de réticulohistiocytome. Enfin à un stade tardif un XGJ peut être difficile à différencier d'un histiocytofibrome bénin.

Il faut se souvenir que le XGJ peut comporter une association ou une prédominance de tous les types cellulaires et qu'il s'agit d'une des tumeurs cutanées les plus fréquentes de l'enfant.

### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Le xanthogranulome juvénile est la prolifération histiocyttaire la plus fréquente de l'enfant et une des tumeurs les plus souvent rencontrée chez le nouveau-né et le nourrisson. C'est une tumeur parfaitement bénigne, régressant spontanément. Habituellement facilement reconnu devant une accumulation dermique d'histiocytes mêlés à des cellules géantes et à un granulome inflammatoire, il peut parfois être de diagnostic plus ardu car il en existe de nombreuses variantes architecturales et cytologiques. Les principaux diagnostic différentiels étant l'histiocytose langerhansienne et le naevus de Spitz au moindre doute on fera un anti-CD1a et/ou un marquage mélanocytaire (Mélan-a, à défaut PS100)

### **RÉFÉRENCES**

- Zelger BWH, Staudacher Ch, Orchard G et al : Solitary and generalized variants of spindle cells xanthogranuloma. *Histopathology* 1995 ; 27 : 11-19
- Zelger BWH, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-langerhans'cell histiocytoses. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996 ; 18 : 490-504
- Zelger BG, Orchard G, Rudolph P, Zelger B. Scalloped cell xanthogranuloma. *Histopathology* 1998 ; 32 : 368-374
- Wechsler J. Reactive and neoplastic skin disorders. *Progress in pathology* 2001 ; 5 : 27-43

## Cas n°4

Michel Peuchmaur

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Garçon de 2 ans 1/2, poids: 15,7 kg (+1,5 DS), taille: 97 cm (+1 DS) présentant des épisodes de vagues douleurs abdominales avec un transit de 2 à 3 selles par jour, pas de rectorragies. Présence d'une lentiginose labiale isolée.

Echographie : présence d'une invagination des anses intestinales contenant une formation hétérogène de 16 x18 mm du flanc gauche probablement invagination jéjunale sur polype. Intégrité hépatobiliopancréatique; rein et rate normaux.

Lavement baryté : opacification barytée progressive et à basse pression jusqu'au bas fond caecal avec un franchissement rapide de la valvule de Bauhin et opacification des dernières anses iléales. Pas de signes radiographiques d'invagination intestinale.

Transit du grêle : mise en évidence de trois images lacunaires, 2 jéjunales et 1 iléale, traduisant des polypes.

### Fibroscopie:

Jusqu'au D2-D3: lésion sessile (3 mm) biopsie

Antre gastrique normal

Corps gastrique et fundus: 4 lésions sessiles (4mm) dont **2 sont réséquées correspondant au**

### Cas N°4

**Coloscopie** : normale.

Pas de geste chirurgical dans l'immédiat et ré-alimentation.

### DIAGNOSTIC PROPOSE :

Polype de Peutz-Jeghers, localisation gastrique, dans le cadre d'une polypose de Peutz-Jeghers

### COMMENTAIRES

Les polyposes hamartomateuses sont caractérisées par une prolifération des cellules ou des tissus normalement présents dans le tube digestif. Classiquement, cette prolifération n'était pas considérée comme pré-néoplasique, mais plusieurs des syndromes de polyposes hamartomateuses sont associés avec une augmentation de risques de survenue de tumeur maligne à la fois intestinale et extra-intestinale.

Les polyposes hamartomateuses comportent 4 syndromes : la polypose juvénile, le syndrome de Cowden, le syndrome de Bannayan-Rilet-Ruvalcaba et le syndrome de Peutz Jeghers. Dans le syndrome de Peutz Jeghers, les polypes gastro-intestinaux constituent la principale manifestation de la maladie. Dans les autres syndromes, ces polypes ne sont qu'une composante parmi une grande variété de manifestations extra-intestinales. Ces syndromes sont transmis selon un mode autosomal dominant avec une pénétrance variable. En pédiatrie, il peut être difficile de distinguer les patients avec un syndrome de Peutz-Jeghers de ceux du syndrome de Cowden dont les manifestations extra-intestinales peuvent être retardées. Un suivi à long terme est nécessaire pour une corrélation phénotype-génotype de bonne qualité.

**Le syndrome de Peutz-Jeghers** [Omim 175 2001] constitue une polypose hamartomateuse gastro-intestinale associée à un risque augmenté de survenue de cancer gastro-intestinal et extra-intestinal. L'incidence du syndrome de Peutz-Jeghers peut être estimée à 1 sur 120 000 naissances. Les polypes gastro-intestinaux sont associés à des lésions mélaniques cutanéomuqueuses qui sont très caractéristiques du syndrome. Le syndrome de Peutz-Jeghers est lié à une mutation du gène LKB1/STK11, localisée sur le chromosome 19p13.3.

Le syndrome de Peutz-Jeghers se manifeste cliniquement de manière hétérogène, et dans la même fratrie certains individus présentent des lésions pigmentaires sans polype alors que d'autres, à l'inverse, des polypes sans lésion pigmentaire. Les lésions cutanées sont des petites macules de 1 à 5 mm, pigmentées, survenant d'abord autour de la bouche, des lèvres, des yeux, des narines, et parfois de la région péri-anale. La muqueuse buccale peut être atteinte. Ces lésions pigmentées surviennent souvent avant les polypes gastro-intestinaux, mais ne sont que rarement observés durant la petite enfance. Les lésions pigmentaires régressent parfois avec l'âge, bien que celles de la muqueuse buccale tendent à persister. Environ 1/3 des patients présentant un syndrome de Peutz-Jeghers exprime des manifestations cliniques durant la première décennie de la vie, et environ 50 à 60 % des patients avant l'âge de 20 ans. Le plus souvent des douleurs abdominales, probablement secondaires à des obstructions ou liées à des invaginations sur polypes ou des saignements gastro-intestinaux associés à une anémie, sont présents. La topographie des polypes du syndrome de Peutz-Jeghers est préférentiellement intestinale grêle et par ordre croissant dans le jéjunum, puis l'iléon, puis le duodénum, mais pour d'autres séries les polypes sont distribués de façon équivalente dans l'estomac, le colon, le rectum et l'intestin grêle. Dans l'intestin grêle et dans le colon, les polypes sont le plus souvent pédiculés, alors que dans l'estomac ils sont plus souvent sessiles. Ces polypes peuvent être de taille très variée, parfois de grande taille lorsqu'ils sont pédiculés, risquant alors de se compliquer d'invagination intestinale.

Macroscopiquement, les polypes sont de consistance molle, parfois associés à une invagination intestinale. Leur structure comporte des axes conjonctifs correspondant au chorion de la muqueuse dont la particularité est de contenir des fibres musculaires lisses caractéristiques qui s'étendent comme les branches d'un arbre vers l'épithélium. Ces axes sont revêtus de cellules épithéliales intestinales cylindriques hautes et mucosécrétantes, avec souvent un noyau refoulé au pôle basal. L'épithélium s'invagine de la surface vers la profondeur pour réaliser de grandes cryptes, jusqu'à former en profondeur des îlots de cellules épithéliales mêlées aux cellules musculaires de la paroi digestive. Les cellules épithéliales mucosécrétantes sont parfois associées à des entérocytes et des cellules de Paneth au niveau du grêle. Les lésions gastriques sont identiques aux lésions intestinales avec essentiellement des cellules mucosécrétantes intestinales. Dans toutes les localisations, il n'existe pas d'atypie cytonucléaire, ni d'augmentation du taux des mitoses.

Les lésions associées sont essentiellement celles liées aux complications secondaires et notamment à l'invagination.

Des évolutions hamartome-adénome-carcinome ont été documentées aussi bien au niveau de l'estomac que de l'intestin grêle et du colon dans les polypes du syndrome de Peutz-Jeghers. De plus, il existe des preuves que des patients ayant un syndrome de Peutz-Jeghers ont développé des polypes adénomateux notamment dans le colon.

Le risque de survenue d'une tumeur maligne, aussi bien dans le tractus gastro-intestinal que dans les territoires extra-intestinaux est par conséquent augmenté dans les syndromes de Peutz-Jeghers. La survenue de tumeur maligne affecte plus particulièrement les patients d'âge adulte mais peut se rencontrer dans l'enfance ou l'adolescence. Une méta-analyse récente portant sur 210 patients avec syndrome de Peutz-Jeghers démontre que le risque relatif de survenue d'une tumeur maligne localisée à l'estomac, l'intestin grêle ou le colon chez des patients masculins avec syndrome de Peutz-Jeghers est respectivement de 235, 279 et 98 comparée à la population générale. Dans une autre série japonaise comportant 222 patients, 28 cas de tumeurs malignes intestinales sont documentés, avec notamment 3 adolescents présentant un cancer gastrique. Une revue de la littérature colligeant 70 patients de moins de 16 ans permet de retrouver 5 patients porteurs de tumeurs malignes dont 2 adénocarcinomes, respectivement gastrique et jéjunal. De plus le risque de développer un cancer pancréatique dans le syndrome de Peutz-Jeghers est estimé à 100 fois supérieur à celui de la population générale, et en particulier un cancer pancréatique a été rapporté chez un garçon de 14 ans. De façon particulière, des tumeurs gonadiques sont de fréquence augmentée essentiellement chez des patients de sexe féminin, plus rarement chez ceux de sexe masculin. Chez les femmes

adultes jeunes des tumeurs ovariennes des cordons sexuels avec tubules annulaires ont été décrites, et peuvent parfois être responsables de précocité sexuelle chez les filles et chez les garçons des tumeurs testiculaires à cellules de Sertoli, notamment de type calcifiant ont été décrites. Enfin, des cancers du sein présentent une augmentation de fréquence chez les femmes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers.

**Génétique** : dans 70 % des syndromes de Peutz-Jeghers familiaux et dans 50 % des cas sporadiques, une mutation dans le gène STK11-LKB1 est rapportée. Ce gène comporte 9 exons, et code pour une protéine de 433 acides aminés contenant un domaine serine thréonine kinase. La protéine est localisée dans le noyau des cellules, ou dans le cytoplasme et à la membrane cellulaire. La protéine LKB1 est exprimée durant le développement embryonnaire et des immunomarquages démontrent que LKB1 est exprimé au niveau des cryptes intestinales dans le compartiment de prolifération, ainsi qu'au niveau des cellules du sommet des villosités. Il a été suggéré que LKB1 était un suppresseur de tumeur, et qu'elle interviendrait dans l'apoptose médiée par p53. LKB1 phosphoryle p53 pour l'activer. LKB1 joue un rôle dans la prolifération cellulaire. Les mutations entraînent une perte de fonction et une perte de l'activité kinase, la protéine produite étant tronquée. La possibilité d'une séquence polypes hamartomateux-carcinome est soutenue par le fait que les mêmes anomalies du gène LKB1 ont pu être démontrés à la fois dans des lésions hamartomateuses, adénomateuses et carcinomateuses de patients présentant un syndrome de Peutz-Jeghers.

Il existe une grande variabilité d'expression clinique du syndrome de Peutz-Jeghers dans différentes familles et au sein d'une même famille et la valeur de la relation génotype-phénotype n'est pas encore assurée. De plus tous les patients présentant un syndrome de Peutz-Jeghers n'ont pas de mutation dans le gène LKB1-STK11. Néanmoins, si la mutation est connue dans la famille, sa recherche pourrait avoir un rôle pour dépister les individus encore asymptomatiques.

La prise en charge des patients avec syndrome de Peutz-Jeghers pose le double problème de résections intestinales à répétition en raison des invaginations, et de risque de survenue de tumeurs malignes. Plus des  $\frac{3}{4}$  des patients avec syndrome de Peutz-Jeghers ont une ou plusieurs laparotomies, et le taux élevé de réinterventions devrait être réduit par la pratique d'endoscopies et/ou entérosopies per-opératoires permettant d'enlever les polypes situés en amont ou en aval de celui responsable de l'invagination. L'endoscopie per-opératoire de l'intestin grêle permet d'identifier plus de polypes que la simple palpation externe ou la transillumination. Les patients porteurs de syndrome de Peutz Jeghers symptomatique devraient avoir tous les deux ans, une endoscopie haute et basse, éventuellement avec polypectomie

ainsi qu'une exploration de l'intestin grêle soit radiologique, soit par vidéo-capsule, en tous cas pour les enfants de plus de 10 ans. La taille et la localisation des polypes influencent la prise en charge clinique. Les patients symptomatiques avec des polypes supérieurs à 1,5 cm au niveau du jéjunum et de l'iléon doivent être opérés, associé à une endoscopie peropératoire. Les polypes plus petits peuvent être enlevés par voie endoscopique. Pour les enfants asymptomatiques avec des petits polypes, c'est à dire de moins de 1 cm, les parents doivent être avertis du risque d'invagination. Si l'enfant développe par la suite des signes, il doit pouvoir bénéficier d'une entéroscopie. Les résections étendues de l'intestin grêle doivent être au maximum évitées.

**Les autres polyposes hamartomateuses** comportent la polypose juvénile, le syndrome de Cowden et le syndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba.

La **polypose juvénile** est la plus fréquente parmi ces polyposes hamartomateuses et se caractérise par de multiples polypes gastro-intestinaux en l'absence de manifestation extra-intestinale. La polypose juvénile est transmise selon un mode autosomal dominant avec pénétrance variable, et 25 % des cas ont une histoire familiale. Chez l'enfant cette polypose est toujours symptomatique avec rectorragies, prolapsus rectal, douleurs abdominales ou invagination. Les manifestations apparaissent en règle entre 2 et 12 ans. Le nombre de polypes varie de 3 à 200 avec une grande variation de taille. Le plus souvent ces polypes sont dans le colon, puis dans l'estomac, puis plus rarement dans le jéjunum et l'iléon et très rarement dans le duodénum. S'il n'y a pas de manifestation extra-digestive, il existe dans 15 % des cas une malrotation intestinale, des malformations génito-urinaires ou cardiaques. L'aspect histologique est identique à celui des polypes juvéniles isolés, et en particulier il n'y a pas d'ascension des fibres musculaires lisses dans le chorion, mais une importante réaction inflammatoire, associés à des formations kystiques tapissées d'un épithélium tantôt cylindrique, tantôt cubique ou aplati. Le risque de survenue de carcinome notamment colorectal est important.

La génétique du syndrome de polyposes juvéniles est complexe. Il n'y a pas de lien avec les mutations dans le gène APC. Certaines familles de polypes juvéniles ont des mutations dans le gène suppresseur de tumeur phosphatase et tensine homologue (PTEN) localisées sur le chromosome 10q23.3. Cependant, les polyposes juvéniles ne font pas à proprement parler partie des syndromes hamartomateux PTEN et les mutations PTEN ne sont pas clairement responsables du syndrome de polyposes juvéniles. Récemment, des mutations dans les gènes SMAD4 localisés en 18q21 et BMPR 1a ont été démontrés dans les syndromes de polyposes

juvéniles. Les mutations dans SMAD4 semblent être les plus intéressantes pour expliquer le syndrome de polypes juvéniles et seraient retrouvées environ dans 50 % des cas familiaux.

Les syndromes PTEN : il comporte le syndrome de Cowden et le syndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS). Des mutations dans le gène PTEN sont retrouvées dans plus de 80% des syndromes de Cowden et 60 % des BRRS.

Le syndrome de Cowden est caractérisé par de multiples hamartomes avec une importante augmentation de risques de tumeur du sein, de la thyroïde et de l'endomètre. Des lésions cutanées de type trichilemmomes sont retrouvées dans 80 % des patients. Des lésions du système nerveux central sont fréquentes mais seulement 35 à 40 % des patients ont des polypes gastro-intestinaux, qui peuvent être de différents types soit juvéniles ou type Peutz-Jeghers ou inflammatoires, soit de type adénomateux ou non épithéliaux de type ganglioneuromateux.

Le syndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) associe des signes nerveux, un retard de développement dans l'enfance, des tumeurs adipeuses et vasculaires. Les polypes digestifs sont de type juvéniles. 60 % ont une mutation dans le gène PTEN. Le risque de cancer du sein, de fibro-adénome et de lipome est très augmenté.

### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Les polyposes hamartomateuses comportent 4 syndromes : la polypose juvénile, le syndrome de Cowden, le syndrome de Bannayan-Rilet-Ruvalcaba et le syndrome de Peutz Jeghers. En pédiatrie, il peut être difficile de les distinguer. Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse gastro-intestinale avec une incidence de 1 sur 120 000 naissances, associée à un risque augmenté de survenue de cancer gastro-intestinal et extra-intestinal (pancréas, gonade, sein), plus particulièrement chez les patients d'âge adulte mais parfois dans l'enfance ou l'adolescence. Les polypes gastro-intestinaux comportent des axes conjonctifs dont la particularité est de contenir des fibres musculaires lisses. Ils sont associés à des lésions mélaniques cutanéomuqueuses qui sont très caractéristiques du syndrome. Le syndrome de Peutz-Jeghers est lié à une mutation du gène LKB1/STK11, localisée sur le chromosome 19p13.3. Il a été suggéré que LKB1 était un suppresseur de tumeur.

La prise en charge des patients avec syndrome de Peutz-Jeghers pose le double problème de résections intestinales à répétition en raison des invaginations, et de risque de survenue de tumeurs malignes.

1. Peutz, J. L. A. : Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederl. Maandschr. Geneesk.* 192 ; 10 : 134-146.
2. Jeghers, H.; McKusick, V. A.; Katz, K. H. : Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *New Eng. J. Med.* 1949 ; 241: 993-1005 and 1031-1036.
3. Giardiello, F. M.; Welsh, S. B.; Hamilton, S. R.; Offerhaus, G. J. A.; Gittelsohn, A. M.; Booker, S. V.; Krush, A. J.; Yardley, J. H.; Luk, G. D. : Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *New Eng. J. Med.* 1987 ; 316 : 1511-1514.
4. Gruber, S. B.; Entius, M. M.; Petersen, G. M.; Laken, S. J.; Longo, P. A.; Boyer, R.; Levin, A. M.; Mujumdar, U. J.; Trent, J. M.; Kinzler, K. W.; Vogelstein, B.; Hamilton, S. R.; Polymeropoulos, M. H.; Offerhaus, G. J.; Giardiello, F. M. : Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res.* 1998 ; 58 : 5267-5270.
5. Jenne, D. E.; Reimann, H.; Nezu, J.; Friedel, W.; Loff, S.; Jeschke, R.; Muller, O.; Back, W.; Zimmer, M. : Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nature Genet.* 1998 ; 18 : 38-43.
6. Hemminki, A.; Markie, D.; Tomlinson, I.; Avizienyte, E.; Roth, S.; Loukola, A.; Bignell, G.; Warren, W.; Aminoff, M.; Hoglund, P.; Jarvinen, H.; Kristo, P.; Pelin, K.; Ridanpaa, M.; Salovaara, R.; Toro, T.; Bodmer, W.; Olschwang, S.; Olsen, A. S.; Stratton, M. R.; de la Chapelle, A.; Aaltonen, L. A. : A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998 ; 39 : 184-187.
7. Amos, C. I.; Keitheri-Cheteri, M. B.; Sabripour, M.; Wei, C.; McGarrity, T. J.; Seldin, M. F.; Nations, L.; Lynch, P. M.; Fidder, H. H.; Friedman, E.; Frazier, M. L. : Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J. Med. Genet.* 2004 ; 41: 327-333.
8. Mougnot JF, Olschwang S, Peuchmaur M. Hamartomatous polyposis, in *Pediatric Gastrointestinal Disease*, Walker AW. Ed BC Decker Inc, 4<sup>th</sup> edition, 2004.

## CAS N° 5,

Raymonde Bouvier,

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

On a la notion qu'une échographie anténatale réalisée à 33 SA avait montré des images kystiques dans la fosse iliaque droite. Le garçon est né à terme sans problème. L'échographie post natale immédiate n'a pas retrouvé d'anomalie. Devant un abdomen volumineux, sans aucun symptôme digestif, un bilan comportant écho et IRM est réalisé à l'âge de 18 mois. Il montre de multiples images kystiques liquidiennes cloisonnées, occupant tout l'abdomen, centrées sur le mésentère, refoulant les structures digestives en avant, respectant le rétropéritoine, faisant évoquer un volumineux lymphangiome kystique du mésentère étendu à l'étage sous méso-colique et pelvien. Il n'y a pas d'extension dans le thorax, le foie, la rate ni les os. Après discussion multidisciplinaire le traitement par injections sclérosantes est récusé et on prévoit une chirurgie programmée. L'apparition brutale d'un syndrome sub-occlusif avec fièvre conduit à une exploration chirurgicale en urgence à l'âge de 2ans1/2. L'intervention confirme un volumineux lymphangiome kystique du mésentère, associé à une malrotation intestinale et permet une résection sub-totale au prix d'une exérèse limitée de grêle situé sur le sommet du pédicule mésentérique. La ponction préalable des plus gros kystes avait permis d'évacuer 3 litres de lymphes. De nombreux kystes situés sur le bord anti-mésentérique sont réséqués et des petits kystes situés au niveau de la racine du mésentère sont coagulés. L'hypothèse pathogénique du chirurgien est celle d'un volvulus chronique du grêle en période anténatale ayant entraîné une obstruction des lymphatiques de la racine du mésentère et une dilatation en amont. Les suites opératoires sont marquées par une fuite lymphatique qui se tarit assez rapidement. La surveillance échographique va montrer la réapparition de nouveaux kystes dès le 2<sup>ème</sup> mois. Les lésions sont peu importantes et stables pendant 2 ans. A l'âge de 5 ans la récurrence est franche, mesurant 15 cm de diamètre, multikystique, avec atteinte de la racine du mésentère et du rétropéritoine. La conduite thérapeutique a été longuement discutée : devant l'absence de complication le choix s'est porté sur l'abstention. A l'âge de 8 ans une poussée responsable de douleurs abdominales, de fièvre et d'un syndrome inflammatoire biologique cède rapidement aux perfusions d'antibiotiques et cortisone.

## **DIAGNOSTIC PROPOSE :**

### **Lymphangiome kystique du mésentère**

## **DESCRIPTION MACROSCOPIQUE**

La pièce opératoire comporte une résection segmentaire d'intestin grêle adressée en deux fragments de 10 et 7 cm de longueur. Le mésentère est occupé par une lésion multikystique mesurant 13 cm et 7,7 cm de grand axe. Les kystes sont de taille irrégulière, avec de grands kystes en partie affaissés par la ponction per-opératoire, atteignant 4 cm de diamètre, à parois épaisses, et des zones spongieuses microkystiques. La muqueuse de l'intestin grêle est normale. Une dizaine de kystes isolés mesurant de 1,2 à 4 cm sont adressés séparément.

## **DESCRIPTION HISTOLOGIQUE**

Le mésentère renferme de multiples cavités de taille irrégulière remplies d'une sérosité éosinophile pâle avec des agrégats lymphoïdes. Elles sont bordées d'un revêtement endothélial aplati. Les plus volumineuses ont une paroi épaisse, fibreuse, avec des fibres musculaires lisses discontinues. Les petites cavités ont une paroi fine. Ces cavités d'aspect lymphatique sont contenues dans un tissu fibro-oedémateux et adipeux parsemé d'infiltrats lymphoïdes. Quelques lymphatiques dilatés sont observés dans la musculature externe de l'intestin grêle. Le reste de la paroi est normal, il n'y a pas de lymphangiectasie muqueuse.

Le diagnostic de lymphangiome kystique ne posait pas de problème et a été porté sur la coloration HES. Une étude immuno-histochimique réalisée secondairement à titre didactique a montré que les cellules endothéliales exprimaient le CD31 et la vimentine mais pas le facteur VIII, et n'exprimaient pas la cytokeratine KL1 ni l'EMA.

## **COMMENTAIRES**

### **Caractéristiques cliniques**

Les lymphangiomes ne sont pas de véritables tumeurs. La plupart sont des malformations secondaires à une obstruction congénitale du drainage lymphatique et se révèlent tôt dans la vie<sup>1</sup>. Cependant certains lymphangiomes peuvent être acquis, secondaires à une obstruction lymphatique après chirurgie, irradiation, infection.

Fréquence : les lymphangiomes sont plus rares que les hémangiomes.

La localisation est ubiquitaire mais la plupart des lymphangiomes sont observés au niveau du cou, du tronc (creux axillaire notamment) et de l'extrémité céphalique (langue, plancher de la bouche, parotide), correspondant aux régions des sacs lymphatiques primitifs<sup>2</sup>.

Les lymphangiomes abdominaux représentent moins de 5% des cas. Par ordre de fréquence décroissante ils sont observés dans le mésentère, l'épiploon, le mésocôlon et le rétropéritoine<sup>3</sup>. On parle de lymphangiomatose en cas d'atteinte diffuse ou multifocale. Le lymphangiome des tissus mous ou du mésentère est alors associé à une atteinte osseuse plurifocale dans ¾ des cas et/ou à une atteinte viscérale pouvant intéresser le foie, la rate, le poumon.

Sexe : les lymphangiomes sont un peu plus fréquents chez le garçon que chez la fille.

Age au diagnostic : actuellement il n'est pas rare que la lésion soit visualisée dès la période fœtale par l'échographie anténatale systématique<sup>4</sup>. Sinon 70% des cas se révèlent dès la naissance ou dans les deux premières années de la vie. Les lymphangiomes abdominaux sont souvent diagnostiqués plus tardivement dans l'enfance et même à l'âge adulte.

La présentation clinique est variable : masse molle et fluctuante asymptomatique ou révélée par une complication. Selon leur localisation ils peuvent entraîner des troubles respiratoires ou de déglutition, des troubles digestifs.

La forme majeure observée chez le fœtus et toujours létale in utero est l'hygroma kystique cervical associé à une anasarque, secondaire à l'absence de connexion entre le sac jugulaire lymphatique et la veine jugulaire interne. La présentation clinique est celle d'un fœtus à tête de sphinx avec des œdèmes sous-cutanés diffus.

L'exploration radiologique incluant l'échographie, le scanner et l'IRM permet d'évoquer le diagnostic dans la majorité des cas. Son rôle est fondamental pour évaluer la localisation, la taille, l'extension des lésions aux organes de voisinage, conditionnant l'opérabilité<sup>5</sup>.

### **Aspects macroscopiques**

Deux aspects macroscopiques sont possibles : le lymphangiome kystique ou hygroma constitué d'un ou plusieurs volumineux kystes communiquant et le lymphangiome caverneux d'aspect spongieux, mal limité, fait de kystes microscopiques. En réalité les deux aspects sont souvent associés.

### **Aspects histologiques**

Les lymphatiques plus ou moins dilatés sont bordés d'un endothélium mature. Leur lumière renferme un liquide protéinacé et des lymphocytes. Quelques globules rouges peuvent être aussi présents. La paroi des lymphatiques les plus volumineux comporte des fibres musculaires lisses. Le stroma lâche renferme des lymphocytes sous forme d'infiltrats, de nodules ou de ganglions lymphatiques. En cas de poussée inflammatoire antérieure on peut observer des remaniements fibreux.

Les limites chirurgicales doivent être examinées avec attention à la recherche de petits lymphatiques peu apparents, laissant présager une récurrence.

### **Diagnostiques différentiels**

Dans la plupart des cas le diagnostic ne pose pas de difficulté.

- Un lymphangiome ayant saigné peut être confondu avec un *hémangiome caverneux*. La présence d'agrégats lymphoïdes permet le diagnostic de lymphangiome. Certains lymphangiomes ont une composante veineuse associée, on parle alors d'*hémolympangiome*.

- Le *mésothéliome péritonéal multikystique* est une lésion bénigne rare qui peut être confondue avec un lymphangiome. Exceptionnel chez l'enfant<sup>6</sup> il est plus souvent observé chez la femme jeune. Les kystes à paroi fine dépourvue de fibres musculaires lisses sont bordés d'un revêtement unistratifié de cellules mésothéliales aplaties ou cubiques, parfois avec une bordure en brosse ou un aspect en clou de tapissier. Une métaplasie malpighienne focale peut se rencontrer. Le liquide intra-kystique est coloré par le bleu alcian et le fer colloïdal. Le stroma peut comporter des remaniements inflammatoires mais ne contient pas de nodules lymphoïdes. La positivité des cellules mésothéliales avec les anticorps anti-cytokératine et EMA permet de trancher dans les cas difficiles.

- *L'adénome microkystique du pancréas* peut poser un problème diagnostique. Il est fait de cavités aux contours plus réguliers que celles du lymphangiome, et bordées d'un épithélium cubique ou cylindrique bas, à cytoplasme clair, kératine et EMA +. Le stroma renferme de nombreux petits capillaires sanguins.

### **De nombreux syndromes et conditions peuvent être associés à un lymphangiome kystique<sup>7</sup>**

Certaines anomalies chromosomiques : monosomie X, trisomies 21, 13, 18. Le syndrome de Noonan et le syndrome des ptérygium multiples. La maladie de Gorham, le syndrome de Klippel-Trenaunay, le syndrome de Maffucci, la sclérose tubéreuse, la neurofibromatose, les lymphangiectasies intestinales.

### **Evolution, pronostic et traitement**

Bien que le lymphangiome kystique soit une lésion bénigne, il peut être responsable d'une importante morbidité et le pourcentage de récurrence peut aller jusqu'à 50%<sup>8-9</sup>. Il est exceptionnel qu'il régresse spontanément. Les complications varient avec la localisation mais dans tous les cas existe le risque d'infection ou de poussée inflammatoire. Pour les

lymphangiomes du mésentère le risque majeur, pouvant être dramatique, est le volvulus suivi d'infarctus. Ils peuvent s'accompagner de lymphangiectasies au niveau de la muqueuse du grêle, responsables d'une entéropathie exsudative.

Le taux élevé de récurrence est dû à la difficulté à réaliser une exérèse chirurgicale complète des gros lymphangiomes profonds. Les lymphangiomes de la partie antérieure du cou sont particulièrement problématiques à cause de leur tendance à envahir la bouche, la langue, le médiastin, les voies aériennes supérieures. Ce type de lymphangiome lorsqu'il est diagnostiqué en anténatal justifie une interruption médicale de grossesse dans la plupart des équipes françaises.

L'exérèse chirurgicale complète est considérée comme le meilleur traitement si elle est réalisable sans mutilations inacceptables. Les lymphangiomes kystiques étant en général mieux limités que les lymphangiomes caverneux se prêtent davantage à une exérèse complète. Le pronostic des lymphangiomes du mésentère dépend beaucoup de leur localisation. Une lésion située au niveau de la racine du mésentère ne pourra être traitée chirurgicalement de façon définitive sans faire le sacrifice du grêle. À l'inverse une lésion limitée, périphérique, pourra être guérie avec une résection limitée de grêle.

Une alternative au traitement chirurgical est la réalisation d'injections sclérosantes. Ces injections sont proposées d'emblée dans certaines équipes, ailleurs en complément d'un traitement chirurgical incomplet ou après une récurrence.

### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Le diagnostic de lymphangiome pose peu de problèmes, il est en règle évoqué par le radiologue, et facilement confirmé par l'examen anatomo-pathologique. En revanche la prise en charge thérapeutique est difficile. Bien qu'il s'agisse d'une lésion bénigne il existe un pourcentage élevé de morbidité en relation avec les complications de la maladie ou de son traitement et un pourcentage élevé de récurrence car l'exérèse complète permettant la guérison n'est pas toujours possible.

## RÉFÉRENCES

1. Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels : a unified concept. *J Pediatr Surg* 1989 ; 24 : 233-40.
2. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss soft tissue tumors. St Louis : Mosby, 2001
3. Galifer RB, Pous JG, Juskiewenski S, Pasqui M, Gaubert J. Intraabdominal cystic lymphangiomas in childhood. *Prog Pediatr Surg* 1978 ; 11 : 173-238.
4. Mostofian E, OrnvoldK, Latchaw L, Harris RD. Prenatal sonographic diagnosis of abdominal mesenteric lymphangioma. *J Ultrasound Med* 2004 ; 23 : 129-32.
5. Konen O, Rathaus V, Dlugy E, Freud E, Kessler A, Shapiro M *et al.* Childhood abdominal cystic lymphangioma. *Pediatr Radiol* 2002 ; 32 : 88-94.
6. Mc Cullagh M, Keen C, Dykes E. Cystic mesothelioma of the peritoneum : a rare cause of «ascites» in children. *J Pediatr Surg* 1994 ; 29 :1205-7.
7. Coffin CM. Vascular tumors . *In* : Pediatric soft tissue tumors. A clinical, pathological and therapeutic approach. Baltimore : William & Wilkins, 1997.
8. Stal S, Hamilton S, Spira M. Hemangiomas, lymphangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Otolaryngol* 1986 ; 19 : 769-96.
9. Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H. Complications of lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1992 ; 27 : 220-6.

## **Cas n°6**

Frédérique Dijoud

### **RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

Garçon de 13ans. Lésion kystique de l'extrémité supérieure du tibia révélée par une tuméfaction douloureuse à la suite d'un traumatisme sportif.

### **HISTOIRE CLINIQUE**

Cyril, âgé de 13 ans, sans antécédent médical ou chirurgical, consulte pour une tuméfaction douloureuse de la partie supéro-interne de la jambe droite apparue dans les suites d'un traumatisme sportif. Cette tuméfaction est évolutive mais non invalidante et il n'y a pas de diminution de la mobilité à l'examen clinique. L'examen radiologique montre une lacune à l'emporte pièce de la métaphyse tibiale supérieure, refoulant la corticale et mesurant 5cm de hauteur. L'IRM objective une lésion multiloculaire avec des niveaux liquides ainsi qu'une petite expansion vers la ligne épiphysaire. Une biopsie-curetage est réalisée.

### **DIAGNOSTIC PROPOSE :**

**Kyste anévrismatique ou anévrismal**

### **DESCRIPTION DU CAS**

Le matériel ramené par cette biopsie curetage est fragmenté, d'aspect hémorragique rouge sombre. Histologiquement la lésion est constituée de nombreuses lacunes vasculaires séparées par de septas fibroblastiques d'épaisseur variable et comblées de sang. Les parois sont irrégulièrement bordées de cellules endothéliiformes parfois turgescents avec une bande de métaplasie ostéoïde, souvent proche de la surface. Des cloisons plus épaisses sont observées et constituées de fibroblastes, de nombreuses cellules géantes ainsi que des macrophages hémopigmentés. Ces territoires ont une cellularité variable avec quelques mitoses.

### **COMMENTAIRES**

#### **Généralités**

Le kyste anévrismatique (KA), décrit par Jaffé et Lichenstein en 1950, est une lésion bénigne, pseudo tumorale mais de caractère expansif et localement destructrice. Il correspond à une dystrophie osseuse réalisant une distension kystique multiloculaire à contenu

hémorragique. La fréquence de cette lésion est estimée à 2% de l'ensemble des tumeurs ou pseudotumeurs osseuses. Une prédominance féminine est observée avec 60% des cas.

Il s'agit d'une lésion touchant essentiellement l'adolescent et l'adulte jeune, 75% à 80% des cas surviennent entre 10 et 20 ans. Les cas survenant chez les enfants de moins de 5 ans sont rares et quelques cas familiaux ont été rapportés.

La symptomatologie clinique est variable, non spécifique et dépend de la topographie de la lésion : douleur locale, tuméfaction ou lésion asymptomatique de découverte fortuite lors d'un traumatisme ou d'une fracture pathologique. Les localisations vertébrales peuvent se révéler par une compression médullaire ou une scoliose.

Tous les os peuvent être atteints y compris la rotule mais plus de la moitié des cas intéressent les os longs (métaphyse distale du fémur, métaphyse proximale du tibia et de l'humérus). Puis viennent les localisations vertébrales (12 à 30%) et enfin les os plats ou courts (18%)

Les lésions bilatérales et symétriques, ou multiples sont rares. Enfin des formes extensives, en particulier dans les parties molles peuvent être observées.

Le kyste anévrismatique est une lésion isolée le plus souvent mais dans un tiers des cas il peut être associé à d'autres lésions bénignes en particulier une tumeur à cellules géantes, un chondroblastome, un ostéoblastome et beaucoup plus rarement à une lésion maligne comme un ostéosarcome.

### **Imagerie**

- **Radiographie standard** : il s'agit classiquement d'une lésion excentrée, lytique soufflant la corticale sans la rompre avec quelques trabéculations internes ou un aspect en rayon de miel. La corticale est amincie et il peut y avoir une réaction périostée parfois importante et une extension dans les parties molles.
- **IRM** : l'aspect caractéristique est celui d'une lésion multiloculaire avec en séquence T2 des niveaux liquides sero-sanguins. Elle précise les rapports de la lésion avec les structures osseuses (médullaire, cartilage, périoste) et les parties molles.
- **Le scanner** en absence d'IRM permet aussi de visualiser la présence de niveaux liquides.
- **La scintigraphie** n'est pas spécifique et montre une hyper fixation périphérique.

### **Macroscopie**

L'aspect macroscopique est rarement observé par le pathologiste car il s'agit le plus souvent d'un matériel de biopsie curetage. La taille de la lésion varie de 2 à 25 cm, les lésions les plus

volumineuses sont observées au niveau des os plats. Le chirurgien observe une lésion multikystique limitée en périphérie par une fine coque osseuse. Les cavités mesurent de quelques mm à 1 à 2cm et sont remplies de sang incoagulable. La paroi des cavités est d'épaisseur variable. Dans certains cas la lésion est constituée d'un tissu brun, friable avec une zone cavitaire réduite ou par un tissu fibreux dense.

### **Microscopie**

A faible grossissement, on observe de multiples espaces caverneux, limités par des septas fibreux d'épaisseur variable et dont les lumières sont en partie comblées de sang non coagulé. Les septas fibreux sont bordés de cellules fibroblastiques parfois d'aspect endothéliiforme et de cellules géantes mais il n'y a pas de paroi musculaire lisse, ou de fibre élastique. Les septas plus ou moins cellulaires ou œdémateux comportent :

- des fibroblastes plus ou moins denses avec des mitoses parfois nombreuses en phase de croissance mais d'aspect normal.
- des cellules inflammatoires polymorphes avec des histiocytes souvent associés à des dépôts ferriques
- des cellules géantes en nombre et de répartition variables
- des vaisseaux artériels ou veineux ainsi que des petites lacunes vasculaires
- des travées ostéoïdes souvent d'aspect rubané proches du bord libre parfois au contact de la cavité ou situés plus profondément
- des dépôts calciques ainsi que des îlots chondromyxoïdes.

Les espaces vasculaires représentent la totalité de la lésion ou accompagnent des zones charnues constituées du même tissu fibroblastique.

En périphérie la lésion est limitée par un fin liseré d'os cortical résiduel parfois rompu, la tumeur arrivant au contact des parties molles et cette limite est toujours régulière.

L'étude immunohistochimique est sans utilité pour le diagnostic positif. Elle a permis néanmoins d'éliminer la nature endothéliale des cellules de revêtement des septas.

La variante solide ou floride décrite par Sanerkin est actuellement bien reconnue. Elle représenterait 5% des KA et est sans particularité épidémiologique ou clinique. La lésion non kystique est constituée d'un tissu fibroblastique charnu plus ou moins riche en cellules géantes avec de petites lacunes vasculaires sans revêtement endothélial propre.

## **Pathogénie**

Le kyste anévrismatique est considéré comme une pseudotumeur et la fréquence des formes associées (ou remaniements anévrismatiques) de nombreuses lésions osseuses plaide pour un processus dystrophique.

Une étude récente (Oliveira et coll) vient de mettre en évidence la présence d'une translocation t(16;17)(q22 ;p13) impliquant le gène CDH11 et l'oncogène Tre ou gène USP6 suggérant un mécanisme oncogénique.

## **Diagnostic différentiel**

- ***La tumeur à cellules géantes*** pose un problème différentiel surtout avec les kystes anévrismatiques de type solide. Elle est rare chez l'enfant mais peut être de localisation métaphyso-épiphysaire et présente souvent des remaniements kystiques. La corticale est moins soufflée, le stroma plus cellulaire avec des cellules ovalaires ou rondes. Il n'y a pas de plage chondromyxoïde et l'ostéogénèse prédomine en périphérie de la lésion, moins abondante, moins rubanée. Les cellules géantes sont très nombreuses réparties de façon diffuse, de grande taille avec de très nombreux noyaux.
- ***Le kyste essentiel*** classiquement uniloculaire peu expansif peut, à la suite de remaniements fracturaires, présenter un aspect très proche d'un kyste anévrismatique.
- ***L'ostéosarcome télangiectasique*** est une lésion très agressive avec une corticale détruite, des appositions périostées, un envahissement des parties molles à limite irrégulière mais les aspects d'une forme débutante peuvent être trompeurs. Au niveau des septas les cellules sont atypiques avec des éléments anaplasiques, des mitoses nombreuses mais surtout atypiques. L'ostéogénèse de type tumorale est constituée de petites travées irrégulières tassées les unes contre les autres.
- ***La tumeur brune de l'hyperparathyroïdie*** survient chez l'adulte. Les données du bilan métabolique (PTH augmenté, bilan phosphocalcique perturbé), la localisation diaphysaire le plus souvent multiple avec une corticale intacte sans réaction périostée, sont des éléments importants pour le diagnostic, alors que l'aspect microscopique peut être très semblable .
- ***Le granulome réparateur à cellules géantes*** a une présentation clinique et radiologique identique et certains le considèrent comme une variante de kyste anévrismatique.

## **Traitement et évolution**

Malgré le caractère expansif de la lésion, le pronostic est bon avec une reconstruction osseuse obtenue après biopsie curetage seule ou le plus souvent biopsie curetage complétée par une embolisation. Un geste chirurgical plus large est parfois nécessaire.

Le taux de récurrence est assez élevé, évalué entre 19% et 35%. Par ailleurs 90% de ces rechutes surviennent dans les 2 ans.

La radiothérapie, du fait du risque de sarcome radio induit n'est réservée qu'à des cas de KA vertébraux non opérables.

## **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

Le kyste anévrismatique, lésion bénigne, de caractère expansif peut parfois être de diagnostic difficile surtout dans les formes solides.

Il ne faut pas porter le diagnostic de kyste anévrismatique trop vite : en effet dans 1/3 des cas le kyste anévrismatique est associé ou secondaire et il faut retenir le diagnostic de la lésion associée qui va conditionner la prise en charge thérapeutique.

## **REFERENCES**

- 1) Forest M., Tomeno B., Vanel D. Orthopedic surgical pathology. Churchill-Livingstone 1998
- 2) Vergel De Rios, Bond J.R., Shives T.C., McLeod R.A., Unni K.K. Aneurysmal bone cyst. A clinical study of 238 cases. *Cancer* 1992 ; 69 ; 2921-31
- 3) Mazabraud A. Anatomie pathologique osseuse tumorale. Springer-Verlag. Paris 1994
- 4) Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, Rosenberg AE, Dal Cin AE, Joseph N, Bridge JA, Perez-Atayde AR, Flechter JA. USP6 (Tfe2) fusion oncogène in aneurysmal bone cyst. *Cancer Res* 2004 ; 15 : 1920-3
- 5) Flechter CDM, Unni KK, Mertens F. editors. World Health Organisation classification of tumors, Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon : IARC Press; 2002

## **Cas n°7**

Liliane Boccon-Gibod

### **RENSEIGNEMENTS CLINIQUES**

Petit garçon âgé de 3 ans en 2000. Traumatisme de la cuisse gauche. Echographie et IRM révèlent une lésion kystique avec des cloisons. L'enfant est suivi dans un hôpital d'adultes pour un hémolympangiome kystique. Malgré l'embolisation de la lésion en Mars 2001 (pas de biopsie), la taille de la tumeur augmente. En Septembre 2001, traumatisme abdominal suivi d'un hémopéritoine entraînant la découverte de ganglions pelviens. Les lames proposées correspondent à une biopsie pratiquée en Octobre 2001.

### **DIAGNOSTIC PROPOSE :**

Rhabdomyosarcome alvéolaire avec translocation PAX 3/FKHR. Expression anormale de CD99.

### **DESCRIPTION CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE**

Les empreintes colorées au MGG montrent de volumineuses cellules rondes de taille irrégulière, comportant également des noyaux ronds et irréguliers.

Sur les colorations à l'HES, le diagnostic de tumeur à petites cellules rondes et bleues est posé. L'architecture alvéolaire est bien mise en évidence par la Réticuline. En immunohistochimie, positivité cytoplasmique pour la Desmine et CD99. Négativité de la NSE et de l'antigène leucocytaire commun (CD45RB). La Myogénine (Myf-4) est exprimée au niveau de nombreux noyaux.

### **ANOMALIES CYTOGENETIQUES**

L'étude en RT-PCR démontre la présence d'une translocation PAX 3/FKHR, spécifique du rhabdomyosarcome alvéolaire. Les fragments cellulaires cultivés pour l'étude cytogénétique n'a pas donné lieu à mitoses.

### **EVOLUTION**

L'enfant est traité selon le protocole MMT98 protocole (IVA). Régression du volume tumoral. Résection complète de la tumeur en Mars 2002 : 70 % de cellules viables. Métastases au niveau des ganglions iliaques. Radiothérapie abdomino-pelvienne en Juin 2002, suivie de chimiothérapie jusqu'en Janvier 2003. Rechute régionale et métastatique en Octobre 2003 :

nouvelle ligne de chimiothérapie. Rechute cervico-thoracique en Mars 2004. Métastases osseuses fixant en scintigraphie.

## **COMMENTAIRES**

Ce cas représente un type à la fois solide et alvéolaire de rhabdomyosarcome alvéolaire, typique sur le plan histologique et cytogénétique mais un peu inhabituel par l'expression massive de CD99 par de très nombreuses cellules.

Le rhabdomyosarcome représente 5 à 10 % des tumeurs malignes de l'enfant. La classification actuelle reconnaît deux grandes catégories : rhabdomyosarcome embryonnaire (trois variantes : classique, botryoïde ou à cellules fusiformes) et alvéolaire (englobant le type « alvéolaire solide »). Le sous-type pléomorphe est tellement rare chez l'enfant qu'il n'est plus inclus dans les classifications les plus récentes proposées par l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (8, 9). Une signification pronostique est attachée à ces sous-groupes tout comme il existe également une incidence pronostique de la localisation du rbdomyosarcome. Le rhabdomyosarcome embryonnaire appartient au groupe favorable alors que le rhabdomyosarcome alvéolaire fait partie du groupe défavorable. En ce qui concerne les sites, l'orbite, la localisation génito-urinaire sont des sites favorables alors que les extrémités où se développent le plus souvent des RMS alvéolaires sont une localisation défavorable. Le diagnostic et la classification des RMS reposent sur la morphologie en coloration standard avec une importance particulière de la coloration réticulinique, de l'immunochimie et de la cytogénétique. Les meilleurs marqueurs immunohistochimiques sont la Desmine, l'Actine (HHF35) et surtout la Myogénine (Myf-4), exprimée au niveau du noyau. (6, 12).

Le RMS alvéolaire se caractérise par des anomalies cytogénétiques bien distinctes permettant de l'isoler des autres sous-groupes de rhabdomyosarcome et de tumeurs de cellules rondes. La plupart des RMS alvéolaires ont une t(2;13)(q35;q14) résultant dans la présence d'un gène chimérique PAX3/FKHR au niveau du chromosome 13 (65 à 75 % des tumeurs).

Un sous-groupe de rhabdomyosarcomes alvéolaires (5-15 %) est associé à une translocation différente : t(1 ;13)(p36 ;q14).

### **Diagnostic d'une tumeur à cellules rondes**

Le diagnostic d'une tumeur à petites cellules rondes repose sur un faisceau concordant d'arguments plus ou moins forts (2).

Les données pures de la morphologie et notamment l'aspect des noyaux peuvent orienter. Les noyaux d'une tumeur du groupe Ewing/PNET sont pourvus d'une chromatine fine régulière.

Les cellules lymphoïdes malignes comportent des noyaux arrondis ou convolutés, dans les rhabdomyosarcomes, le noyau peut être excentré, double ou multiple, le cytoplasme vacuolisé ou fortement éosinophile, parfois pourvu de prolongements. Dans les neuroblastomes, aussi peu différenciés soient ils, un nucléole éosinophile est souvent présent dans quelques noyaux au minimum.

On ne regrette jamais de pratiquer des empreintes qui vont aider au diagnostic : empreinte séchée à l'air pour le MGG, empreinte immédiatement fixée à l'alcool pour l'HE et le PAS : les grains PAS + du sarcome d'Ewing ou du rhabdomyosarcome sont d'un apport important au diagnostic. L'apport du PAS et de la Réticuline sur les coupes histologiques ne doit pas être négligé (3).

Mais actuellement, il est rare que le pathologiste n'ait pas recours aux immunomarquages, ne serait-ce que pour conforter son diagnostic. La complexité de ce diagnostic amène souvent à recourir d'emblée à une large batterie d'anticorps, Cytokératine, Vimentine, CD45RB, EMA, Desmine, Actine Musculaire Lisse, PS 100, NSE, CD99, CD34 étant une bonne base de départ, mais qui peut être réduite en fonction de la morphologie sur les colorations standard. Parmi les marqueurs des RMS, nous avons abandonné la myoglobine, le plus souvent négative dans les RMS peu différenciés. De même nous avons remplacé MyoD1 par la Myogénine exprimée quasi constamment par les noyaux des RMS. Certains préconisent l'abandon de la vimentine systématique, la réservant soit au contrôle de qualité de la fixation soit aux cas où c'est un synovialosarcome qui est évoqué, avec la positivité conjointe de la vimentine et des marqueurs épithéliaux (CK, EMA).

Les immunomarquages sont un élément important, essentiel du diagnostic mais ils doivent s'accorder avec le reste du contexte clinique et biologique, tout particulièrement la cytogénétique, qui prend une importance croissante dans la confirmation voire parfois la détermination du diagnostic.

La littérature médicale fourmille de publications enthousiastes sur des anticorps spécifiques permettant le diagnostic de certitude d'un certain type de tumeur mais qui se sont ultérieurement révélés positifs dans des lésions bien différentes : CD 99 est positif dans la plupart des leucémies et des lymphomes (11), il est également exprimé dans le chondrosarcome méenchymateux, il n'est donc nullement spécifique des tumeurs du groupe Ewing/PNET. Il existe une immunoréactivité de la Desmine dans certaines PNET, dans la composante blastémique des tumeurs de Wilms, alors que les autres protéines myogéniques n'y sont pas exprimées. A l'inverse, l'expression d'un phénotype lymphoïde a été décrite dans des rhabdomyosarcomes alvéolaires, positifs par ailleurs pour les marqueurs musculaires

classiques et présentant en biologie moléculaire la translocation t(2;13) caractéristique des RMS.

#### Expression de CD99 dans les rhabdomyosarcomes

Le gène MIC2 est connu de longue date des généticiens en raison de sa localisation unique sur la région pseudo-autosomale des chromosomes X et Y. L'identification du produit du gène MIC2, a été faite initialement par Levy et collaborateurs en 1979, en utilisant l'anticorps monoclonal 12E7 dont il a montré l'expression massive au niveau des thymocytes corticaux et dans un sous-groupe de LAL à cellules T. En 1991, I. Ambros et collaborateurs ont reporté un deuxième anticorps monoclonal reconnaissant un autre épitope sur le produit du gène MIC2, HBA-71. Cet épitope a été considéré comme un « marqueur spécifique pour le sarcome d'Ewing et les PNET » (1). Après une première période d'enthousiasme, de nombreuses publications se sont succédées pour montrer la non-spécificité de MIC2 (3, 6, 9). En dehors des lymphomes et des leucémies qui sont une source d'erreurs potentielles importantes, les tumeurs fibrohistiocytaires, les tumeurs des cordons sexuels et tout particulièrement de la granulosa peuvent exprimer MIC2 (7). En ce qui concerne les rhabdomyosarcomes, dès 1993, Ramani démontrait dans une étude portant sur différentes tumeurs à cellules rondes (9), une positivité de 4/14 des rhabdomyosarcomes embryonnaires.

#### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR**

- 1) Il est préférable d'évaluer et de suivre les tumeurs de l'enfant dans un contexte pédiatrique
- 2) Malgré des promesses initiales, CD 99 (MIC2) ne s'est pas révélé un marqueur spécifique des tumeurs du groupe Ewing/PNET
- 3) Plus généralement, se méfier d'un anticorps « spécifique » d'une entité tumorale. Dans les années, voire les mois suivant sa description, cette spécificité est quasi-constamment remise en cause.

#### **REFERENCES**

- 1 - Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, Kovar H, Gardner J, Salzer-Kuntschik M. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991 ; 67 : 1886-93.
- 2 -Boccon-Gibod L. Diagnostic d'une tumeur à cellules rondes de l'enfant. *Ann Pathol* 1998 ; 18 ; 93-5.

- 3 - Harms D. Alveolar rhabdomyosarcoma : a prognostically unfavorable rhabdomyosarcoma type and its necessary distinction from embryonal rhabdomyosarcoma. *Curr Top Pathol* 1995 ; 89 : 237-96.
- 4 - Hess E, Cohen C, Derose PB, Yost BA, Costa MJ. Non specificity of P30/32 MIC2 immunolocalization with the 013 monoclonal antibody in the diagnosis of Ewing's sarcoma : application of an algorithmic immunohistochemical analysis. *Appl Immunohistochem* 1997 ; 5 : 94-103.
- 5 - Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol* 2002 ; 38 : 450-9.
- 6 - Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M. Myogenin in a specific marker for rhabdomyosarcoma : an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues. *Mod Pathol* 2000 ; 13 : 988-93.
- 7 - Mathias-Guiu X, Pons C, Prat J. Mullerian inhibiting substance, alpha-inhibin and CD99 expression in sex cord-stromal tumors and endometrioid ovarian carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 840-5.
- 8 - Newton WA, Gehan EA, Weber BL et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas : pathologic aspects and proposal for a new classification - an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995 ; 76 : 1073.
- 9 - Parham DM. Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 2001 ; 14 : 506-14.
- 10 - Ramani P, Rampling D; Link M. Immunocytochemical study of 12E7 in small round-cell tumours of childhood : an assessment of its sensitivity and specificity. *Histopathology* 1993 ; 23 : 557-61.
- 11 - Riopel M, Dickman PS, Link MP, Perlman EJ. MIC2 analysis in pediatric lymphomas and leukemias. *Hum Pathol* 1994 ; 25 : 396-9.
- 12 - Wang NP, Marx JMcNutt MA, Rutledge JC, Gown AM. Expression of myogenic regulatory proteins (myogenin and MyoD1) in small blue round cell tumors of childhood. *Am J Pathol* 1995 ; 147 : 1799-1810.

## Cas n°8

Michel Peuchmaur,

### RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Fille née au terme de 35 SA, poids de naissance 2820 grammes.

3 échographies anténatales normales.

Diagnostic à J5 d'une tuméfaction périnéale molle et rénitente avec un anus en place non refoulé vers l'avant, et déformation minimale du pli inter fessier.

ASP: absence de calcification et refoulement du rectum sur le cliché de profil avec une masse à priori pré-sacrée.

Echographie: masse pluri-lobée à composante essentiellement extra pelvienne avec peu ou pas d'envahissement endo- pelvien. L'écho-médullaire montre l'absence de dysraphisme associé, sans syringomyélie.

### Intervention chirurgicale à J5 :

Masse de 24 g., mesurant 4,5cm x 5 cm x 2,5 cm, comportant une pièce sacrée, de forme bilobé, et de structure solide avec quelques territoires hémorragiques et quelques territoires kystiques de petite taille.

### DIAGNOSTIC PROPOSE :

Tératome sacro-coccygien mature pluri-tissulaire avec une composante immature de 1% et une composante de type Yolk Sac ou tumeur du sinus endodermique, réalisant un nodule d'environ 1 cm arrivant au contact de la pièce sacrée et des limites de résection chirurgicale

### DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DU CAS

Tératome :

1. Comportant une composante mature majoritaire (>95%):

tissu adipeux

structures kystiques avec revêtement

respiratoire pseudo-stratifié cilié

muco-sécrétant

malpighien siège d'une hyperkératose orthokératosique avec focalement une réaction macrophagique et giganto-cellulaire de type corps étranger.

structures cartilagineuses matures

tissu nerveux mature

nombreux plexus choroïdes

hématopoïèse extra-médullaire et infiltrat mononucléé

2. La composante immature est essentiellement constituée par du mésenchyme primitif, par place fusiforme et est quantitativement très minoritaire (1 à 2%)

3. Présence d'une composante tumorale nodulaire à type de tumeur du sinus endodermique mesurant environ 1 cm de grand axe avec formations glandulaires de taille variées, bordées par des cellules clarifiées, cubiques. Quelques mitoses sont visibles ainsi que quelques corps apoptotiques.

L'immunohistochimie pratiquée avec l'anticorps anti-alpha-foetoprotéine et utilisation d'un contrôle positif montre que la plupart des cellules tumorales sont positives

## COMMENTAIRES

### **Tératomes sacro-coccygiens avec tumeur du sinus endodermique (Yolk sac tumor)**

L'incidence des tumeurs germinales chez l'enfant est d'environ 2,4 cas par million d'enfants avec une distribution biphasique. Le premier pic se situe entre 0 et 2 ans et le second entre 15 et 20 ans. A l'âge pédiatrique, les tumeurs germinales se présentent sous 3 formes cliniques principales :

- 1) les tumeurs gonadiques (testiculaire et ovarienne) de l'adolescent,
- 2) les tumeurs germinales extra-gonadiques des grands enfants,
- 3) les tumeurs survenant chez le jeune enfant et surtout chez les enfants de moins de 1 an.

Parmi ces tumeurs germinales, les tératomes sacro-coccygiens représentent 40 % de toutes les tumeurs et jusqu'à 80 % des tumeurs extra-gonadiques. Ces tératomes sacro-coccygiens se présentent selon 4 modes. Dans près de la moitié des cas (48 % des cas) la tumeur est de façon prédominante externe avec une extension intra-pelvienne limitée. Dans environ 1/3 tiers des cas, il existe une composante externe importante et une composante intra-pelvienne. Dans un peu moins de 10 % des cas, la composante externe est minime et par contre l'extension pelvienne et/ou intra-abdominale est importante. Enfin dans 10 % des cas, la tumeur est totalement pré-sacrée interne sans aucune extension externe. Du point de vue histologique, la question essentielle concernant les tumeurs germinales sacro-coccygiennes est de savoir s'il existe ou non une composante de type tumeur du sinus endodermique, correspondant à une composante maligne. L'incidence de cette composante maligne, type tumeur du sinus endodermique, est plus élevée dans les tumeurs se présentant uniquement en pré-sacré. Les tumeurs sacro-coccygiennes bénignes sont principalement rencontrées chez le nouveau-né

alors que les tumeurs avec composante maligne sont préférentiellement rencontrées chez l'enfant de plus de 1 an.

Les caractéristiques histologiques et cytologiques des tumeurs du sinus endodermique sont polymorphes avec des architectures variées, expliquant parfois la difficulté d'identifier formellement cette composante maligne. Les différents types architecturaux sont souvent mêlés, sans qu'il y ait de signification pronostic attachée à un type architectural. En général, cependant, les tumeurs du sinus endodermique sont caractérisées par des tubules primitifs tapissés par des cellules épithéliales aplaties ou cubiques, parfois associés à des aspects papillaires, comportant les caractéristiques corps de Schiller-Duval. Dans le cytoplasme des cellules tumorales, des inclusions hyalines PAS+ peuvent être reconnues. Enfin, ces tumeurs sont caractérisées par la production d'alpha- foeto-protéine qui peut être mise en évidence par immunohistochimie sur coupes fixées. Le pourcentage de cellules tumorales exprimant l'alpha-foeto-protéine est cependant varié. Ces tumeurs du sinus endodermique sont en général, mais pas de façon constante, associées à une élévation de la concentration sérique alpha-foeto-protéine. Les tumeurs du sinus endodermique constituent la tumeur germinale maligne la plus fréquente avant l'âge pubertaire.

Le diagnostic pré-opératoire de tératome sacrococcygien repose sur l'imagerie. Le diagnostic prénatal par échographie est possible quand la tumeur atteint une certaine taille. En post-natal, la tomodensitométrie ou la résonance magnétique nucléaire démontrent la présence d'une masse et sa localisation, et en identifiant différentes parties, liquides, adipeuse et calcifiée, démontrent l'aspect caractéristique des tératomes, sans bien sûr pouvoir faire le diagnostic de composante maligne.

Le traitement est la résection chirurgicale complète, y compris l'excision du coccyx. Les tératomes sacro-coccygiens à l'âge pédiatrique et en particulier en période périnatale, sont des maladies locales. Le traitement est en première intention local et les résultats sont bons. Il existe cependant des risques, et la mortalité n'est pas nulle. Le point important concernant cette dernière est que les décès peuvent être liés aux complications immédiates telles rupture et hémorragie, au geste chirurgical parfois très difficile en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur survenant chez un nouveau-né, et éventuellement à la présence d'une tumeur maligne de type tumeur du sinus endodermique. Hors décès, le risque le plus important est la récurrence. Le risque de récurrence est clairement lié à l'exérèse incomplète et d'autant plus important que le tératome est immature et éventuellement associé à une tumeur du sinus endodermique. Compte tenu de ces données, le traitement premier est local. Il restera purement chirurgical en cas de tératome mature ou immature mais sans composante maligne,

ou lorsque la composante maligne est microscopique. Il sera associé à une chimiothérapie en cas de composante maligne importante ou prédominante. En cas de récurrence, elles sont dans la grande majorité des cas, locales et accessibles à une chimiothérapie qui comporte du cisplatine. Le pronostic en cas de tumeur du sinus endodermique, initiale comme lors d'une récurrence, est bon, atteignant 80 à 85 % à 5 ans. La surveillance des tératomes sacro-coccygiens comporte, outre la clinique et l'imagerie, le dosage d'alpha-foeto-protéines périphériques, en sachant qu'il faut différencier les taux normalement élevés en post-natal de ceux liés à la sécrétion tumorale.

#### POINTS IMPORTANTS A RETENIR

L'incidence des tumeurs germinales chez l'enfant est de 2,4 cas par million d'enfants. Chez le petit enfant, le site principal est sacro-coccygien avec une nette prédominance féminine. Dans ce site, la moitié sont des tératomes matures et l'autre des tératomes immatures et le pourcentage de tumeur du sinus endodermique, initialement ou à la récurrence, varie selon les séries de 10 à 50 %. La reconnaissance de composantes type tumeur du sinus endodermique peut être difficile, expliquant les récurrences de tératomes « matures » sous forme de tumeur du sinus endodermique.

Dans la majorité des cas, la maladie est locale et la résection chirurgicale est le traitement y compris lorsqu'il existe des foyers microscopiques de tumeur du sinus endodermique. Le risque principal de récurrence, de l'ordre de 10%, est la résection incomplète, et dans le cas des tératomes incomplètement réséqués, l'immaturité.

Lorsque le tératome comporte une composante de type tumeur du sinus endodermique prédominante, ou exclusive, une chimiothérapie est proposée, de même que dans les très rares cas où la maladie est métastatique. Les chimiothérapies comportant du platine sont efficaces sur ces tumeurs, y compris lors de récurrence.

#### REFERENCES

1. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma : a report from the Childrens Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998 ; 33 : 171-176.

**Rescorla et al rapportent 126 tératomes sacro-coccygiens, dont 111 péri-nataux comportant 69 tératomes matures, 20 immatures et 11 tumeurs du sinus endodermique. Le constat majeur est que sur 124 cas analysables, 7 décès sont observés chez les nouveau-nés en péri-opératoire. Il existe des récurrences dans 10**

**cas, 9 fois sur 80 tératomes matures dont 7 fois sous forme de tumeur du sinus endodermique et une fois sur 24 tératomes immatures sous forme de tératome mature. Sur 3 décès constatés de 3 tumeurs comportant une tumeur du sinus endodermique, 2 sont sans rapport avec la tumeur, 1 est lié à la tumeur. En cas de tumeur du sinus endodermique, le taux de survie à 91 mois est de 89 %. Cette étude permet de conclure qu'il existe des récurrences en cas de tératome mature et probablement en raison de la résection incomplète ou de diagnostic de tumeur du sinus endodermique déficient, mais que la résection chirurgicale complète guérit les tératomes sacro-coccygiens qu'il y ait ou non une composante maligne, dans la mesure où il s'agit d'une maladie locale, et en définitif la survie des tumeurs malignes, y compris lorsqu'il existe des métastases est bonne avec utilisation de chimiothérapie comportant du platine.**

2. Gobel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Bokkerink JP, Hass RJ, Waag K, Blohm ME, Dippert S, Teske C, Harms D. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998 ; 31: 8-15.

**Gobel et al sur un total de 780 tumeurs germinales d'âge pédiatrique, recensent 329 tératomes (42 %) avec une incidence annuelle de 2,4 par million d'enfant. Le site principal est sacro-coccygien (132 sur 329) avec une prédominance féminine de 2,2 filles pour 1 garçon. Viennent ensuite les localisations gonadiques (121 dont 81 ovaires et 40 testicules) puis le système nerveux central (15). Parmi les 270 patients présentant un tératome extra-crânial et non testiculaire, 154 sont des tératomes matures et 116 immatures. Parmi les tératomes matures, 10 % récidivent. Parmi les tératomes immatures, 18 % récidivent. Dans les deux cas, le risque principal de récurrence indétectée est la résection incomplète, et dans le cas des tératomes complètement réséqués, l'immaturité.**

3. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, Shuster JJ, Stolar CJ, Vinocur CD, Hawkins EP. Immature teratomas in children : pathologic considerations : a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 1160-1162.

**Heifetz et al insistent sur la difficulté de reconnaissance des composantes type tumeur du sinus endodermique dans les tératomes immatures. En effet sur 135 tératomes immatures, seuls 65 étaient purs et 75 possédaient une composante de type sinus endodermique. Ils insistent sur la difficulté de reconnaître certaines structures bien différenciées telles les structures hépatoïdes et les structures**

**glandulaires bien différenciées ressemblant à de l'intestin ou à du poumon fœtal et correspondant en fait à une architecture de type sinus endodermique ; ces diagnostics difficiles expliquent vraisemblablement d'autres séries où des récurrences de tératomes matures sous forme de tumeur du sinus endodermique sont décrits dans 10 % des cas.**

4. Schmidt B, Haberlik A, Uray E, Ratschek M, Lackner H, Hollwarth ME. Sacrococcygeal teratoma : clinical course and prognosis with a special view to long-term functional results. *Pediatr Surg Int* 1999 ; 15 : 573-576.
5. Marina NM, Cushing B, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, Weetman R, Cullen J, Rogers P, Vinocur C, Stolar C, Rescorla F, Hawkins E, Heifetz S, Rao PV, Krailo M, Castleberry RP. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements : A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2137-2143.
6. Terenziani M, Piva L, Spreafico F., Salvioni R, Massimino M, Luksch R, Cefalo G, Casanova M, Ferrari A, Polastri D, Mazza E, Bellani FF, Nicolai N. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis in childhood and adolescence : an analysis of 31 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002 ; 24 : 454-458.

**Terenziani insiste sur la particularité des tumeurs germinales chez l'enfant par rapport aux adultes y compris adulte jeune et insiste sur l'approche chirurgicale conservatrice, y compris dans les associations tératome / tumeur du sinus endodermique, qui est vraiment le meilleur traitement, considérant qu'il s'agit dans la très grande majorité des cas d'une maladie locale.**

7. Huddart SN, Mann JR, Robinson K, Raafat F, Imeson J, Gornall P, Sokal M, Gray E, McKeever P, Oakhill A ; Children's Cancer Study Group. Sacrococcygeal teratomas : the UK Children's Cancer Study Group's experience. I. Neonatal. *Pediatr Surg Int* 2003 ; 19 : 47-51.
8. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ, Harms D, Gobel U. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 42 : 169-175.

**Schneider dans une analyse de 1442 enfants et adolescents inclus dans les protocoles allemands de tumeurs germinales, démontre la distribution bimodale de ces tumeurs avec un premier pic avant 1 an et un deuxième pic au moment de la puberté. En périnatal, presque toutes les tumeurs sont des tératomes, avec une prédominance féminine, souvent associés à des tumeurs du sinus endodermique**

sous forme de micro-foyers, la tumeur du sinus endodermique étant la tumeur germinale maligne la plus fréquente durant l'enfance. Autour de la puberté, le type histologique le plus fréquent est le dysgerminome ou le séminome. Ces auteurs concluent qu'il existe vraiment des différences entre les petits enfants de moins de 1 an et les autres.

9. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Ulbright TM, Bihrlé R, Einhorn LH, Donohue JP. Histology in mixed germ cell tumors. Is there a favorite pairing ? *J Urol* 2004 ; 171 : 1471-1473.

*Mosharafa et al* reprenant une très grande série de 2589 tumeurs germinales testiculaires dont plus de 68 % (1765) présentent une histologie dite mixte avec plus de 10 combinaisons possibles entre les différents types histologiques, montre que la plus forte corrélation est retrouvée entre le tératome et la tumeur du sinus endodermique confirmant la fréquence de la tumeur du sinus endodermique dans les tératomes et l'article précédent de Heifetz.

10. Isaacs H Jr. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *J Pediatr Surg* 2004 ; 39 : 1003-1013.

*Isaacs* rapporte 534 cas dont 226 chez des fœtus et 309 à la naissance avec 50 % de tératomes matures et 50 % de tératomes immatures pour retrouver un pourcentage de tumeur du sinus endodermique initialement ou à la récurrence de 5,8 %. Cependant les tératomes sacro-coccygiens présentent la plus grande incidence d'association à une tumeur du sinus endodermique puisqu'elle atteint 10 %. Tout confondu, les récurrences sous forme de tératome ou de tumeur du sinus endodermique concernent 5 % de tous ces patients, pour toute topographie. La résection chirurgicale est décrite comme étant la seule adéquate pour les tératomes y compris lorsqu'il existe des foyers microscopiques de tumeur du sinus endodermique, quand il n'y a pas de métastase. Les tératomes sacro-coccygiens dans la très grande majorité des cas, doivent donc être considérés comme des tumeurs locales. Lorsque le tératome comporte une composante de type tumeur du sinus endodermique importante ou prédominante, ou que la tumeur est exclusivement de type tumeur du sinus endodermique, une chimiothérapie est proposée, de même que dans les très rares cas où la maladie est métastatique. Les chimiothérapies actuelles comportant du platine sont très efficaces sur ce type de tumeur.