

## **Les pièges à connaître en Anatomie et cytologie Pathologiques.**

Aurore L'Herminé-Coulomb, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital A Trousseau,

26 du Dr Arnold Netter, 75 012 Paris 01.44.73.63.38 aureore.coulomb@trs.aphp.fr

La découverte d'une lésion tissulaire et/ou kystique chez un enfant, dans la période anténatale, chez le nouveau-né, l'enfant ou l'adolescent nécessite d'emblée la réalisation d'un examen par imagerie le plus souvent par échographie, et/ou tomodensitométrie et IRM. Ces examens sont réalisés devant une symptomatologie clinique. Plus rarement, la lésion est découverte de façon fortuite en imagerie. L'analyse de la localisation précise de la lésion, des lésions radiologiques élémentaires et des caractéristiques du signal selon les différentes techniques radiologiques va orienter le diagnostic et la décision de la réalisation ou non d'une biopsie percutanée à l'aiguille 18G ou d'une biopsie chirurgicale. C'est l'analyse morphologique des lésions élémentaires de la biopsie accompagnée de l'examen cytologique, en suivant un raisonnement identique au raisonnement du radiologue qui va permettre au pathologiste de s'entourer des techniques complémentaires (immunohistochimie, FISH, RT-PCR) et aboutir au diagnostic précis. Il existe des pièges pour le radiologue et le pathologiste. La confrontations des données radiologiques et anatomo-pathologiques est indispensable pour ne pas tomber dans ces pièges. Les principaux pièges à connaître vont être abordé appareil par appareil.

### **1/ Lésions osseuses et des tissus mous**

Les éléments clés en imagerie pour orienter le diagnostic d'une lésion osseuse sont :

- La localisation osseuse : par exemple, os plats et fibula pour la tumeur Ewing/pNET, pièces osseuses près du genou et loin du coude pour l'ostéosarcome
- La localisation sur la pièce osseuse : diaphyse, métaphyse, épiphyse
- La taille
- La position centrale ou excentrée par rapport à la pièce osseuse
- L'extension dans les tissus mous adjacents
- La présence d'une réaction périostée
- La localisation unique ou multiple

Toute biopsie osseuse doit être interprétée avec ces données de l'imagerie. La collaboration avec le radiologue est impérative pour ne pas tomber dans les pièges qui sont très classiques en pathologie ostéo-articulaire.

Devant une lésion osseuse pouvant faire discuter une ostéite mais dont on ne peut pas exclure formellement une tumeur, la réalisation d'une biopsie est indispensable pour éliminer formellement une tumeur. Les deux tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent sont la tumeur Ewing/pNET et l'ostéosarcome.

Le diagnostic de **tumeur Ewing/pPNET** est souvent facile, montrant une tumeur à cellules rondes avec de la nécrose tumorale, un aspect biphasique, une expression membranaire du CD99 et la présence d'un transcrite spécifique mis en évidence par FISH ou RT-PCR impliquant le gène EWSR1. De nouveaux transcrits ont été identifiés récemment impliquant BCOR et DUX4 mais il ne semble pas y avoir de particularités sur le plan radiologique.

Avant de porter un diagnostic d'**ostéosarcome**, il faut toujours avoir à l'esprit que des lésions strictement bénignes peuvent mimer un ostéosarcome : cal osseux fracturaire, kyste anévrysmal, ostéoblastome et myosite ossifiante.

**La cal osseux fracturaire**, de par sa cellularité, son activité mitotique, son ostéogenèse immature va mimer un ostéosarcome surtout sur une petite biopsie à l'aiguille. La présence d'un effet de zone avec une maturation de l'ostéogenèse du centre vers la périphérie du cal et la disposition régulière des ostéoblastes en liserés périosteux, sans atypies cytonucléaires ni mitoses atypiques sont des éléments importants qui sont bien analysés sur une biopsie chirurgicale de belle taille.

**Le kyste anévrysmal** est une lésion fréquente chez l'enfant. Dans sa forme solide, il peut avoir une présentation radio-clinique proche de l'ostéosarcome. L'absence de mitoses atypiques et d'atypies cytonucléaires, l'absence de substance ostéoïde en « dentelle » vont permettre d'écarter le diagnostic d'ostéosarcome.

L'**ostéoblastome** peut avoir des critères d'agressivité en imagerie. Il est rapporté que 25% des ostéoblastomes présentent des critères radiologiques d'agressivité en faveur d'un ostéosarcome et que 10% des ostéosarcomes ont un aspect radiologique « bénin ». La prolifération ostéoblastique de l'ostéoblastome laisse toujours persister des zones de stroma fibrovasculaire. La prolifération ostéoblastique est faite d'ostéoblastes tous identiques conservant une disposition en liserés périosteux. La difficulté diagnostique provient du fait qu'un ostéosarcome peut avoir des territoires mimant un ostéoblastome (osteoblastoma-like osteosarcoma). L'infiltration de la corticale osseuse et la présence d'une perméation des structures osseuses adjacentes va permettre de reconnaître un ostéosarcome sur des prélèvements de belle taille.

Les lésions d'**ostéite** dans leur phase active peuvent être inquiétantes en imagerie et nécessiter la réalisation de biopsies. Une localisation osseuse d'une **histiocytose Langerhansienne** dans sa phase active peut mimer en imagerie un ostéosarcome. Le diagnostic est facile, en particulier en cytologie, montrant des polynucléaires éosinophiles, des cellules de Langerhans qui ont un aspect caractéristique avec des noyaux rainurés et qui expriment le CD1a, la protéine S100 et la langérine, accompagnés de cellules géantes.

La **myosite ossifiante** est un processus réactionnel des tissus mous, sans relation avec l'os adjacent. Il présente les caractéristiques d'un cal osseux des tissus mous avec une élaboration de matrice osseuse comportant un gradient de maturation du centre vers la périphérie. Il n'y a pas d'atypie cytonucléaires ni de mitoses. Sur une biopsie à l'aiguille, l'aspect peut ressembler à un ostéosarcome.

Devant une lésion osseuse avec un contingent chondroblastique important, il peut être difficile de faire la distinction entre un ostéosarcome chondroblastique et un chondrosarcome. Le plus souvent, il s'agit d'un ostéosarcome chondroblastique, le chondrosarcome étant exceptionnel chez l'enfant.

Les métastases osseuses sont rares chez l'enfant. Le rhabdomyosarcome alvéolaire peut être découvert à l'occasion de métastases osseuses. Sur la biopsie, il s'agit d'une tumeur à cellules rondes qui exprime la desmine et la myogénine.

La tumeur à cellules géantes est exceptionnelle chez l'enfant et peut parfois être difficile à distinguer d'un ostéosarcome riche en cellules géantes.

Les lésions des tissus mous sont souvent peu spécifiques en imagerie. L'âge, la localisation, les données radiologiques sont des éléments importants pour orienter le diagnostic. Il existe de nombreuses entités anatomo-cliniques complexes, nécessitant des investigations importantes par immunomarquages, FISH, RT-PCR en raison de la présence de transcrits de fusion spécifiques très fréquents.

Les lésions des tissus mous souvent observées chez l'enfant et l'adolescent sont :

- Des lésions bénignes : chez l'enfant de moins de 3 ans : hamartome fibreux du nourrisson, myofibromatose infantile et lipoblastome, chez l'enfant plus grand, fasciite nodulaire.
- Des lésions bénignes avec agressivité locale : fibromatose desmoïde, tumeur myofibroblastique inflammatoire, dermato-fibrosarcome de Darrier-Ferrand.
- Des lésions malignes : chez un enfant de moins de 5 ans : tumeur rhabdoïde extrarénale et fibrosarcome congénital infantile et chez l'enfant plus grand : rhabdomyosarcome embryonnaire ou alvéolaire, synoviosarcome, sarcome alvéolaire des parties molles, sarcome fibromyxoïde de bas grade, sarcome épithéloïde .

## 2/ Lésions thoraciques et médiastinales

La pathologie pulmonaire interstitielle représente un chapitre difficile en pédiatrie. La corrélation de l'imagerie avec les données du LBA et de la biopsie pulmonaire chirurgicale quand elle est réalisée est indispensable pour progresser dans la compréhension de ces maladies. Les biopsies pulmonaires chirurgicales réalisées sous ECMO chez des nouveau-nés représentent un groupe de pathologie rare et difficile comprenant la **pathologie du métabolisme du surfactant** et les **anomalies du développement pulmonaire** (dysplasie alvéolo-capillaire avec mal alignement des veines).

Les lésions kystiques pulmonaires correspondent à des anomalies du développement pulmonaire rentrant dans le cadre des **malformations pulmonaires congénitales** (CPAM pour Congenital Pulmonary Airway Malformation). Le piège diagnostique est celui du **blastome pleuro-pulmonaire de type 1** (PPB type 1) qui est une tumeur maligne observée chez l'enfant de moins de 2 ans. Les kystes sont bordés d'un revêtement pneumocytaire normal non tumoral alors que la paroi des kystes est occupée par une prolifération de cellules

mésenchymateuses primitives condensées sous le revêtement épithélial (couche cambiale), exprimant la desmine. Cette tumeur est très difficile à distinguer d'une malformation kystique pulmonaire sur l'imagerie. Cette tumeur est associée à une mutation d'un gène codant pour un microRNA, DICER-1. Cette lésion peut s'intégrer dans le syndrome de prédisposition DICER-1 qui peut associer néphrome kystique du rein, tumeur à cellules de Sertoli-Leydig des gonades, thyroïde multinodulaire.

Les autres tumeurs du médiastin chez l'enfant sont habituellement bien reconnues en imagerie, notamment le **tératome**, en raison de la visualisation d'un contingent graisseux et parfois osseux. Les **lymphomes** du médiastin, souvent à point de départ thymique, nécessitent une cytoponction ou une biopsie dans un contexte d'urgence. La **tumeur d'Askin** représente une tumeur de la famille Ewing/pPNET de localisation thoraco-pulmonaire. D'autres tumeurs plus rares sont représentées par la tumeur myofibroblastique inflammatoire, les tumeurs musculaires lisses associées à l'EBV dans un contexte d'immunosuppression, l'hamartome infantile de la paroi thoracique chez le nouveau-né (chest wall hamartoma).

### 3/ Lésions abdominales

La grande majorité des tumeurs abdominales de l'enfant est d'origine rétropéritonéale surtout rénale. Le diagnostic repose sur les données de la clinique (âge, signes associés : hématurie, hypertension artérielle...), de l'imagerie (échographie, scanner, IRM, scintigraphie) et des examens biologiques (catécholamines urinaires, marqueurs tumoraux, myélogramme...). L'histologie permettra de porter le diagnostic, de l'affirmer lorsqu'il a été évoqué sur la clinique et/ou l'imagerie et d'établir un histopronostic pour certaines tumeurs (néphroblastome, neuroblastome). La tumeur peut évoluer très rapidement, nécessitant une prise en charge dans un contexte d'urgence. Dans d'autres cas, il s'agit d'une masse abdominale d'évolution plus lente, parfois même d'origine anténatale. Plus rarement, il s'agit d'un tableau douloureux abdominal qui pourra conduire à une consultation aux urgences, pouvant même suggérer une appendicite. Une chute de vélo ou un traumatisme peuvent entraîner une fissuration ou une rupture d'une volumineuse tumeur abdominale, amenant à la découvrir. Dans la majorité des cas, les données cliniques, de l'imagerie et de la biologie suffiront à orienter le diagnostic et à mettre en route un traitement sans preuve histologique : chimiothérapie protocolaire devant une tumeur rénale chez un enfant de moins de 6 ans évocatrice d'un néphroblastome, chirurgie première devant une tumeur extra gonadique rétropéritonéale évoquant un tératome sur l'imagerie : présence de graisse ou de calcification (os, dent) et sans élévation des marqueurs tumoraux. Dans d'autres cas, l'ensemble des données cliniques, biologiques et radiologiques permettront d'orienter le diagnostic, par exemple dans le cas du **neuroblastome** (imagerie typique avec des calcifications, augmentation des catécholamines urinaires, fixation à la scintigraphie MIBG) ou encore dans le cas de l'**hépatoblastome** (masse hépatique avec augmentation des aFP) ; toutefois une biopsie sera réalisée pour confirmer le diagnostic mais surtout pour identifier les biomarqueurs qui

permettront de classer la tumeur dans des groupes de risques différents et d'adapter le traitement (par exemple, recherche d'une amplification de l'oncogène NMYC dans le neuroblastome).

Dans toutes les autres situations, une biopsie sera indispensable pour porter le diagnostic. Dans la plupart des cas, les biopsies sont réalisées par voie percutanée par un radiologue entraîné sous contrôle TDM ou échographique. Dans de très rares situations où la tumeur est d'accès difficile par voie percutanée (par exemple tumeur du hile hépatique, tumeur profonde de petite taille) ou en cas de biopsie percutanée non contributive sur l'examen anatomopathologique, une biopsie chirurgicale sera réalisée par le chirurgien par voie coelioscopique ou par voie ouverte. Il est très important que le pathologiste soit impliqué dès cette étape et participe à la biopsie en binôme avec le radiologue. L'aspect de la tumeur sur l'imagerie au moment de la biopsie et l'aspect du matériel prélevé sont des éléments importants à prendre en compte. Le pathologiste pourra réaliser sur place des étalements et des cryopréservations cellulaires à partir des cytoponctions, organiser la répartition des prélèvements selon les orientations diagnostiques (empreintes, fixation formol, cryopréservation, bactériologie...). L'examen cytologique rapide permettra d'avoir une orientation diagnostique très rapide et d'anticiper les études moléculaires. La prise en charge du matériel biopsique est minutieuse et nécessite des techniciens expérimentés pour les techniques standards, les immunomarquages et les techniques moléculaires (recherche des transcrits de fusion par FISH ou RT-PCR) qui sont très souvent indispensables, surtout en cas de tumeurs indifférenciées à cellules rondes. Les tumeurs à cellules rondes de localisation abdominale regroupent principalement le **néphroblastome**, le **neuroblastome**, le **lymphome de Burkitt**, les **tumeurs du groupe pNET/Ewing**, la **tumeur desmoplasique à cellules rondes**.

Avant 1 an, la plupart des masses abdominales sont d'ordre malformatif pouvant toucher le tube digestif, le rein, les organes génitaux internes, le foie, les voies biliaires. Les tumeurs malignes avant 1 an sont rares (environ 25% des cas), par ordre de fréquence décroissante **néphroblastome**, **neuroblastome**, **hépatoblastome**. Ce sont des cancers solides à croissance très rapide se développant à partir de tissus embryonnaires. Les tumeurs bénignes s'observent aussi comme par exemple le **néphrome mésoblastique congénital** (tumeur de Bolande) au niveau du rein, les **tératomes matures ou immatures** de la région rétropéritonéale ou plus rarement pancréatique.

Entre 1 et 6 ans, plus de la moitié des masses abdominales sont de nature maligne : **néphroblastome**, **neuroblastome**, **hépatoblastome**, **tumeurs germinales malignes**. Chez la petite fille, les tumeurs sont essentiellement bénignes et gonadiques (**tératomes**).

Entre 6 et 15 ans, les tumeurs sont le plus souvent bénignes, gonadiques (kystes de l'ovaire, tératome, tumeur de la granulosa juvénile) ou rénales. Les tumeurs embryonnaires sont plus rares dans cette tranche d'âge (néphroblastomes, neuroblastomes) et nécessiteront la réalisation d'une biopsie. Chez l'enfant autour de 15 ans, il est important de connaître la **tumeur desmoplasique à cellules rondes (DSRCT)** qui a un

pronostic très péjoratif et nécessite une prise en charge spécifique. Les sarcomes et lymphomes peuvent également se rencontrer.

En dehors de ces grands cadres, une très grande variété de tumeurs abdominales peut être reconnue sur la biopsie. Il est important pour le pathologiste de savoir les reconnaître. Le diagnostic de ces tumeurs permet parfois de révéler un terrain de prédisposition sous-jacent. A titre d'exemple dans notre expérience, nous avons porté le diagnostic de **lipoblastome du mésentère** (tumeur très volumineuse de l'enfant de moins de 2 ans), de **ganglioneurome/ganglioneuroblastome** ne fixant pas en scintigraphie, de **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** dans un contexte de NF1 ou de triade de Carney, de paragangliome/phéochromocytome dans le syndrome de Carney, NEM2, Von Hippel Lindau (VHL) ou NF1, de tumeurs hépatiques inhabituelles (hémangioendothéliome, HNF). Dans certains cas, l'examen pathologique montrera qu'il ne s'agit pas d'une tumeur mais d'une lésion inflammatoire pseudotumorale (par exemple masse rétrocaecale hétérogène correspondant à une lésion abcédée d'une salmonellose non typhique sur la biopsie, infarctus hémorragique tubaire par torsion....).

En conclusion, il existe une très grande variété de lésions chez l'enfant, qu'elles soient bénignes, localement agressives ou malignes. Dans la plupart des cas, l'imagerie associée au contexte clinique permet d'orienter le diagnostic et de décider de la réalisation ou non d'une biopsie. Seule l'histologie (biopsie à l'aiguille sous TDM et cytologie, biopsie chirurgicale, pièce opératoire) permettra de porter un diagnostic précis en s'entourant des techniques complémentaires (immunomarquages, FISH, RT-PCR) et d'organiser la prise en charge de l'enfant en particulier dans le diagnostic des tumeurs malignes. Porter un diagnostic précis et éviter de tomber dans les pièges, nécessite de connaître ces pièges et nécessite une collaboration étroite entre radiologues et pathologistes.