

# Malformations adénomatoïdes kystiques : le point de vue du pathologiste

Isabelle Rouquette

## Comment conditionner la pièce opératoire ?

La pièce doit parvenir fraîche au laboratoire : elle doit être fixée dès réception en utilisant l'injection douce de formol à l'aide d'une aiguille et d'une seringue afin d'éviter le collapsus alvéolaire qui surviendrait si on la plongeait directement dans le formol et gênerait l'appréciation correcte de l'architecture.

Le lendemain, la pièce fixée est ouverte dans un plan sagittal qui permet de visualiser la zone pathologique et ses rapports avec le reste du parenchyme.

Une photographie est faite dans l'optique de la réunion de concertation pluridisciplinaire dans un souci de corrélations clinico radio pathologiques.

On recherche de principe la présence d'une artère séquestrante, d'une bronche satellite de cette artère, d'une mucocèle hilare.

L'idéal est d'avoir le compte rendu de l'échographie prénatale et le compte rendu opératoire.

Les kystes sont décrits, mesurés puis échantillonnés, leurs rapports avec le parenchyme normal sont prélevés.

## Le terme MAKP (malformation adénomatoïde kystique du poumon) est-il toujours bien adapté en 2016 ?

La définition et la classification des lésions congénitales du poumon ont toujours été sujettes à controverses et compliquées par l'application de la terminologie diagnostique « malformation adénomatoïde kystique » à des lésions disparates : on rencontre dans la littérature des lésions de morphologie similaire sous un nom différent ou inversement une même terminologie utilisée pour des lésions différentes. Dans la pratique courante il n'est pas rare de voir une lésion appelée différemment par le radiologue, le chirurgien et le pathologiste.

En 1977 parait un article de Stocker intitulé : « congenital cystic adenomatoid malformations of the lung : classification and morphologic spectrum » : Les lésions kystiques du poumon y font l'objet d'une classification en trois types: cette classification basée sur 38 cas a le mérite d'isoler clairement quelques lésions caractéristiques à l'attention des radiologues et des pathologistes . Ces anomalies kystiques sont divisées en trois types sur la base de la taille des

kystes et l'aspect de leur revêtement. La plupart des lésions proviennent d'enfants autopsiés.

Le type I se caractérise par des kystes de plus de 2 cm, le type II par des kystes de moins de 2 cm et le type III n'est pas réellement kystique :

Bien que largement utilisée la classification de Stocker n'est pas universellement acceptée et on peut se poser la question de sa réelle utilité dans l'appréciation de lésions kystiques congénitales explorées aujourd'hui par l'imagerie prénatale: il existe des chevauchements entre les types, des formes atypiques inclassables, des associations lésionnelles et les tentatives de faire rentrer toutes les lésions dans un des trois types ont peut-être retardé la reconnaissance d'autres entités.

Il semble toutefois utile de séparer les formes à larges kystes des formes à petits kystes mais les anomalies habituellement associées à l'aspect « adénomatoïde de type 3 » sont aujourd'hui identifiées dans des circonstances variées en rapport avec une obstruction des voies aériennes et sont rassemblées sous le terme d'hyperplasie pulmonaire.

Type I de Stocker : il affecte en général un lobe et consiste en kystes de plus de 2 cm pouvant prendre un aspect multiloculaire avec parfois de plus petits kystes dans le parenchyme de voisinage. Les kystes qui communiquent en réalité avec les voies respiratoires proximales et le parenchyme distal sont bordés d'un épithélium respiratoire sous-tendu par du tissu fibroélastique et quelques plages de muscle lisse sans cartilage ni glandes bronchiques. Certaines de ces lésions peuvent renfermer des touffes de cellules mucosécrétantes. Le risque de transformation néoplasique à partir de ces cellules en adénocarcinome invasif mucosécrétant (autrefois appelé carcinome bronchiolo - alvéolaire mucineux) justifie l'exérèse chirurgicale de ces lésions même asymptomatiques.

Type II de Stocker : le parenchyme pulmonaire est remplacé par places par une zone anormale de type microkystique : on observe des structures « bronchiolaire like » associées à une proportion variable de parenchyme alvéolaire. Ces structures sont bordées d'un épithélium cilié non mucosécrétant. On retrouve parfois du muscle strié entre les kystes. Ces anomalies morphologiques sont identifiées lorsqu'une obstruction bronchique s'est produite lors du développement embryonnaire, on les identifie en cas d'atrésie bronchique et de séquestration extra lobaire : cet aspect lésionnel ne devrait donc pas finalement être isolé en tant qu'entité lésionnelle propre mais correspond plutôt à une séquence malformative.

Type III de Stocker : il entre dans le cadre des hyperplasies pulmonaires qui représentent une réponse à l'obstruction, et a été initialement décrit chez des fœtus avant terme ou des enfants mort-nés : on observe un ou plusieurs lobes augmentés de volume dont l'aspect histologique est celui d'un poumon immature d'aspect solide ponctué de microcavités alvéolaires : avec le développement de l'échographie prénatale la description de masses échogènes qui peuvent régresser fait supposer que ces lésions seraient plus fréquentes qu'on ne le pensait. L'aspect est similaire à celui observé dans l'atrésie laryngée mais reste unilatéral.

## **Que retenir des associations malformatives sur une même pièce opératoire, quelle place pour l'atrésie ?**

Les cas d'associations malformatives trop fréquents pour être le fruit du hasard suggèrent un mécanisme pathogénétique commun : une obstruction des voies aériennes in utero ou atrésie bronchique pourrait être à l'origine de certaines de ces malformations : le niveau d'obstruction, son degré, le moment où elle se produit pourraient aboutir à divers aspects malformatifs.

L'atrésie bronchique a longtemps été considérée comme une anomalie rare intéressant essentiellement le lobe supérieur gauche de découverte fortuite ou devant une dyspnée ou une pneumonie chez l'enfant plus âgé voire l'adolescent ou l'adulte. La bronche atrétique est en général segmentaire.

Cependant au fil des années cette entité a été plus souvent identifiée chez des enfants nouveau-nés opérés devant la découverte d'une anomalie à l'échographie anténatale, et parfois dans un autre lobe.

L'aspect est le même quel que soit le lobe concerné : parfois un renflement hilair est présent en regard de la bronche atrétique et de la mucocèle sous-jacente, toujours retrouvée lors de la dissection du hile ; le parenchyme pulmonaire en aval de l'atrésie montre une rétention de mucus. Le reste du parenchyme montre souvent une hyperinflation par ventilation collatérale qui se caractérise par un élargissement des espaces alvéolaires et une densité plus faible des voies respiratoires et des vaisseaux. On peut aussi observer des plages de type microkystique analogues à celles d'une MAKP de type II.

Dans la mesure où le parenchyme en aval de l'atrésie montre des anomalies secondaires à l'obstruction bronchique il semble logique de considérer l'atrésie comme un processus secondaire au sein d'une bronche préexistante plutôt que comme une anomalie de développement primitive.

Cette anomalie pourrait survenir à n'importe quel moment du développement des bronches ce qui expliquerait que l'on puisse ou non observer des anomalies microkystiques associées.

Lorsque l'atrésie bronchique survient dans les lobes inférieurs elle est souvent associée à une connection vasculaire systémique aberrante, et la lésion entre alors dans le cadre de la définition d'une séquestration intralobaire, anomalie de développement correspondant à un segment de poumon isolé sans communication avec l'arbre trachéobronchique du poumon environnant ; le pathologiste identifie dans ces cas une volumineuse artère élastique.

### **Aspects histologiques de l'emphysème obstructif**

L'emphysème lobaire congénital est une cause rare de détresse respiratoire et peut apparaître à l'échographie prénatale comme de nature échogène ou kystique. Elle affecte plus particulièrement le lobe supérieur gauche et serait liée à une obstruction partielle ou complète de la bronche lobaire d'origine intrinsèque (bronchomalacie, inflammation) ou extrinsèque (kyste bronchogénique). Le lobe est augmenté de volume mais l'aspect macroscopique est souvent peu modifié le pathologiste identifie seulement à l'examen microscopique un élargissement des espaces alvéolaires.

## **Différencier un pleuropneumoblastome de certaines malformations kystiques pulmonaires**

Le pleuropneumoblastome (PPB) est une néoplasie maligne survenant presque exclusivement chez le jeune enfant classée en trois types selon sa nature kystique ou solide et son aspect histologique :

Le type I est fait de kystes épithéliaux, le type II associe des kystes et des nodules de cellules mésoenchymateuses malignes, le type III est un sarcome solide de haut grade issu des cellules mésoenchymateuses.

En 2002 Stocker publie une classification actualisée dans laquelle il introduit le type 0 ou dysplasie acineuse condition rarissime et létale, caractérisée par un défaut de développement des bronchioles des canaux alvéolaire et des alvéoles et le type IV caractérisé par des kystes périphériques de grande taille à paroi fine bordés d'un épithélium cubique ou aplati de type pneumocytaire pouvant survenir dans un contexte de pneumothorax, de pneumonie, ou de détresse respiratoire.

Le PPB de type I pose un réel problème de diagnostic différentiel morphologique avec la MAKP de type IV et d'ailleurs l'hypothèse initiale était que le PPB provenait d'une transformation maligne de la MAKP de type IV.

La morphologie peut être prise en défaut ; le pathologiste doit bien échantillonner à la recherche d'îlots de tissu blastémateux ou des plages d'allure rhabdomyosarcomateuses sous le revêtement épithélial des kystes.

l'analyse moléculaire pourrait aider à différencier ces deux entités : le gène DICER1 qui encode une endonucléase de type RNase III serait un facteur clé dans le développement des PPB et l'on retrouve des mutations germinales de DICER1 dans les formes familiales de PPB.

La voie Sonic Hedgehog (SHH) et FGF10 (Fibroblastic growth factor 10) sont impliqués dans la formation des bourgeons épithéliaux et le développement de l'arborisation bronchique lors du développement embryonnaire. Une dérégulation de la signalisation SHH FGF10 serait un commun dénominateur chez les souris chez lesquelles Dicer a été désactivé et qui développent des kystes pulmonaires.

L'inactivation de différents facteurs épithéliaux incluant Dicer entraîne une baisse d'expression de SHH elle-même responsable d'une hyperexpression de FGF10 à l'origine de la dilatation des bourgeons épithéliaux. La perte de fonction de Dicer abolit l'expression de miR140 entraînant une surexpression de FGF9 qui induit aussi une dilatation des bourgeons.

On peut imaginer que PPB1 et MAKP IV qui partagent des aspects radiologiques et anatomopathologiques partagent aussi une dérégulation de la signalisation SHH FGF10.

Une étude récente a pourtant montré des différences significatives : FGF10 et SHH seraient fortement exprimés dans les MAKP mais pas dans les PPB alors que FGF9 est surexprimée dans les deux types lésionnels.

La physiopathologie prénatale de ces lésions reste cependant méconnue et les études sur les modèles animaux n'expliquent pas certains aspects comme le caractère unilatéral de ces anomalies.

Les techniques de séquençage haut débit devraient apporter des précisions sur le profil génomique de ces lésions rares.

D'autres tumeurs de description plus récente (comme la tumeur interstitielle de type foetal (FLIT)) peuvent présenter des aspects kystiques et des îlots mésenchymateux et prêter à confusion avec le PPB mais on reste dans le domaine de la rareté.

## Bibliographie

- 1 Boucherat O, Jeannotte L, Hadchouel A, Delacourt C, Benachi A  
Pathomechanisms of Congenital Cystic Lung Diseases: Focus on Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Pleuropulmonary Blastoma Paediatric Respiratory Reviews 2016 ( 9) 62–68
- 2 Casagrande A, Pederiva F.  
Association between Congenital Lung Malformations and Lung Tumors in Children and Adults. A Systematic Review. J Thorac Oncol. 2016 Jul 15. pii: S1556-0864(16)30604-9
- 3 Fowler DJ, Gould SJ.  
The pathology of congenital lung lesions.Semin Pediatr Surg. 2015 Aug;24(4):176-82
- 4 Lezmi G, Hadchouel A, Khen-Dunlop N, Vibhushan S, Benachi A, Delacourt C.  
Congenital cystic adenomatoid malformations of the lung: diagnosis, treatment, pathophysiological hypothesis. Rev Pneumol Clin. 2013 Aug;69 (4) :190-7.
- 5 DishopMK, McKayEM, KreigerPA, PriestJR, etal.  
Fetal lung interstitial tumour (FLIT): a proposed newly recognized lung tumour of infancy to be differentiatedfrom cystic pleuropulmonary blastoma and other developmental pulmonary lesions. Am J Surg Pathol. 2010 ; 34(12):1762–1772.
- 6 Stocker JT  
Cystic lung disease in infants and children.  
Fetal Pediatr Pathol. 2009;28(4):155-84.
- 7 Langston C New concepts in the pathology of congenital lung malformations.Semin Pediatr Surg. 2003 Feb;12(1):17-37.
- 8 Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation - a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Histopathology 2002; 41:424.
- 9 Stocker JT, Madewell JE and Drake RM Congenital cystic malformations of the lung classification and morphologic spectrum Human pathology 1977(8),155 - 171