



HAL
open science

Gliome de bas grade avec altération de MYBL1 : observation d'une nouvelle entité tumorale pédiatrique

Romain Appay, Arnault Tauziède-Espariat, Karen Silva, Radia Fritih, Didier Scavarda, Clémence Delteil, Pascale Varlet, Dominique Figarella-branger

► To cite this version:

Romain Appay, Arnault Tauziède-Espariat, Karen Silva, Radia Fritih, Didier Scavarda, et al.. Gliome de bas grade avec altération de MYBL1 : observation d'une nouvelle entité tumorale pédiatrique. *Annales de Pathologie*, 2020, 10.1016/j.annpat.2020.07.003 . hal-03009806

HAL Id: hal-03009806

<https://hal.science/hal-03009806>

Submitted on 13 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Gliome de bas grade avec altération de *MYBL1* : observation d'une nouvelle entité tumorale pédiatrique

Low grade glioma with *MYBL1* alteration: case report of an uncommon pediatric neoplasm

Romain Appay¹, Arnault Tauziède-Espariat², Karen Silva³, Radia Fritih¹, Didier Scavarda⁴
Clémence Delteil⁵, Pascale Varlet² et Dominique Figarella Branger¹

¹Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille Cedex 5, France.

²Service de Neuropathologie, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Centre Hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France.

³Service de Cytologie et d'Anatomie Pathologique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, 54 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France.

⁴Service de Neurochirurgie Infantile, Hôpital de la Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille Cedex 5, France.

⁵Institut médico-légal de Marseille, hôpital de la Timone, Assistance publique-hôpitaux de Marseille (AP-HM), 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille cedex 5, France; Inserm, anatomie pathologique et neuropathologie, MMG, université Aix Marseille, hôpital de la Timone, AP-HM, 13005 Marseille, France.

Correspondance : R. Appay

Service Professeur Figarella-Branger - Anatomie Pathologique et Neuropathologie

Hôpital Timone 2

264 rue Saint Pierre

13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel: 04 13 42 90 14

E-mail: romain.appay@ap-hm.fr

RESUME

Les gliomes diffus avec altération de *MYB* ou *MYBL1* sont des tumeurs rares qui se rencontrent le plus fréquemment chez l'enfant ou l'adulte jeune dans un contexte d'épilepsie réfractaire. Cette catégorie de tumeurs comprend deux sous-types morphologiques. Le sous-type angiocentrique (dénommé gliome angiocentrique) est caractérisé par une organisation péri-vasculaire des cellules tumorales et la présence d'un transcrit de fusion impliquant le gène *MYB*. Le sous type isomorphe est de diagnostic difficile compte tenu de l'absence de spécificité microscopique. Il s'agit d'une prolifération gliale monomorphe de faible densité cellulaire, dépourvue de caractère histopathologique de malignité dont le diagnostic repose sur l'aspect radiologique, montrant une lésion tumorale de topographie supra-tentorielle, et la mise en évidence d'un réarrangement de *MYB* ou de *MYBL1*. Nous rapportons ici le cas d'une enfant de 7 ans ayant présenté une lésion cérébrale frontale droite correspondant à un gliome diffus isomorphe avec altération de *MYBL1*.

ABSTRACT

Diffuse gliomas with *MYB* or *MYBL1* alterations are rare tumours mostly affecting children or young adults with long-term epilepsy. This category of glioma includes two morphological subtypes. The angiocentric subtype is characterized by an angiocentric pattern of growth and a frequent *MYB:QKI* fusion. The isomorphic subtype corresponds to a highly differentiated astrocytic glioma with low cellularity, low proliferation and no specific microscopic features. The diagnosis is based on the imaging, demonstrating a supratentorial tumor, associated with the confirmation of a *MYB* or *MYBL1* rearrangement. Here, we report the case of a 7 year old child who presented a right frontal brain lesion corresponding to an isomorphic diffuse glioma with *MYBL1* alteration.

MOTS CLES :

Pédiatrie ; Epilepsie ; Gliome diffus ; *MYBL1* ; Isomorphe

KEYWORDS :

Pediatric, Epilepsy, Diffuse glioma ; *MYBL1* ; Isomorphic

INTRODUCTION

Chez l'enfant, les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) sont les tumeurs solides les plus fréquentes et constituent la première cause de morbi-mortalité liée au cancer[1]. Selon l'aspect microscopique des tumeurs, on distingue les tumeurs gliales, histopathologiquement représentées par une composante gliale unique, et les tumeurs glioneuronales associant une double composante gliale et neuronale[2].

La grande majorité des tumeurs pédiatriques gliales ou glioneuronales sont dites « circonscrites » car bien limitées et guérissables par résection chirurgicale. Au premier rang de ces tumeurs se trouve l'astrocytome pilocytique de grade I selon la classification de l'OMS de 2016[3,4]. Une plus faible proportion est dite « diffuse » lorsque ces tumeurs présentent un aspect infiltratif, au moins focal, observé en imagerie ou microscopiquement. Ces dernières sont de moins bon pronostic avec un risque de récurrence après résection initiale. À l'exception du gliome diffus de la ligne médiane avec mutation K27M des gènes encodant les histones H3, les gliomes diffus pédiatriques ne font pas l'objet de chapitres dédiés dans l'actuelle classification de l'OMS publiée en 2016[2].

Les gliomes diffus pédiatriques sont le plus souvent des lésions de bas grade, corticales et diagnostiquées dans un contexte d'épilepsie réfractaire. Leur diagnostic est particulièrement difficile puisque les aspects histopathologiques observés peuvent être proches de ceux de tumeurs « circonscrites » ou même du parenchyme cérébral non tumoral. Le diagnostic repose alors sur la combinaison des données cliniques, radiologiques, histopathologiques et, depuis peu, sur la prise en considération de données moléculaires. En effet, l'avènement des technologies de séquençage de dernière génération et les études génomiques à haut débit ont révélé que ces gliomes diffus pédiatriques sont le plus souvent caractérisés par des génomes à altération unique, impliquant majoritairement des acteurs de la voie des MAP kinases ou des réarrangements des gènes *MYB* et *MYBL1*[5].

Ainsi, les gliomes diffus pédiatriques ont récemment fait l'objet d'une étude par le groupe de travail cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy), formé en 2016 afin d'actualiser les recommandations entre les différentes versions de la classification de l'OMS[6]. Ce consortium recommande l'utilisation d'un diagnostic intégré, combinant aux caractéristiques histopathologiques la mention de la

présence de l'altération génétique sous-jacente, notamment des gènes *BRAF*, *FGFR1*, *MYB* et *MYBL1*[5].

Nous présentons ici, au travers d'un cas anatomo-clinique, le cas d'un enfant de 7 ans ayant présenté une lésion cérébrale frontale droite correspondant à un gliome diffus avec altération de *MYBL1*.

OBSERVATION

Une enfant âgée de 7 ans a été adressée et prise en charge aux urgences pour crise convulsive avec perte de connaissance. L'interrogatoire a révélé que la patiente présentait, depuis quelques semaines, des céphalées épisodiques associées à des troubles visuels. Une IRM cérébrale a été réalisée, mettant en évidence une volumineuse lésion intra-axiale frontale droite, d'aspect kystique avec un signal liquidien hétérogène, mesurant 56 x 48 x 50 mm (Figure 1). Il n'était visualisé ni portion charnue intra-kystique ni rehaussement. La lésion exerçait un effet de masse modéré, refoulant en arrière le corps calleux et la corne frontale du ventricule latéral droit avec minime déviation de la ligne médiane. L'hypothèse principale était celle d'une lésion « bénigne » à type de tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique pseudo-kystique. La patiente a bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète. Macroscopiquement, la lésion était ferme, blanchâtre, sans aspect kystique retrouvé.

L'examen histopathologique révélait une prolifération tumorale de faible densité cellulaire constituée par des cellules d'allure astrocytaire, sans cytoplasme évident, aux noyaux hyperchromatiques dépourvus d'atypie, réalisant un aspect de « noyaux nus » au sein d'une neuropile microvacuolaire (Figure 2, A-B). Il n'était pas visualisé d'aspect piloïde ni gémistocytique. Au sein de cette prolifération gliale était visualisé de rares cellules neuronales dispersées, de taille augmentée et parfois binucléées, orientant en priorité vers des neurones dystrophiques inclus au sein de la prolifération tumorale plutôt qu'un contingent ganglionnaire. Les mitoses étaient exceptionnelles et il n'était observé ni prolifération microvasculaire ni nécrose. On n'observait pas de composante glio-neuronale spécifique telle que rencontrée dans les tumeurs neuro-épithéliales dysembryoplasiques. Il n'était visualisé ni fibres de Rosenthal, ni corps granuleux éosinophiles, ni infiltrats inflammatoires périvasculaires, ni tropisme périvasculaire des cellules tumorales.

Les techniques immunohistochimiques objectivaient une expression diffuse et intense de la GFAP par la prolifération gliale (Figure 2, C). L'expression de OLIG2 était d'interprétation difficile, celle-ci semblait négative au niveau des cellules tumorales avec une positivité nucléaire limitée aux cellules gliales résiduelles (Figure 2, D). Les neurones inclus exprimaient la protéine NeuN avec une expression cytoplasmique variable des neurofilaments et de la chromogranine A, sans expression du CD34. L'immunomarquage anti-neurofilaments soulignait par ailleurs la persistance d'une trame axonale sous-jacente (Figure 2, E) et il n'existait pas d'expression extra-vasculaire du CD34. Il n'était pas observé de marquage avec les anticorps dirigés contre les protéines mutées BRAFV600E et IDH1R132H. L'expression nucléaire d'ATRX était maintenue et une expression nucléaire de la protéine p53 n'était visualisée que dans d'exceptionnelles cellules tumorales. La fraction de prolifération évaluée avec l'anticorps anti-Ki67 était basse, n'excédant pas 1% (Figure 2, F).

Au total, il s'agissait d'une tumeur gliale inhabituelle dont l'aspect morphologique était proche de celui décrit dans l'OMS 2016 comme « astrocytome diffus de l'enfant » ou « tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique non-spécifique ».

L'analyse moléculaire par PCR digitale (automate QX200™ Droplet Digital™ (Bio-Rad) n'a pas mis en évidence de duplication de *FGFR1* (kit IDFGFR1-SNC, Id-Solution, Grabels, France) ni de fusion *KIAA1549:BRAF* (kit IDBRAF-SNC, Id-Solution, Grabels, France). Une analyse du profil de méthylation a été réalisée (dans le cadre du réseau RENOCLIP-LOC et se référant au *classifier* © MolecularNeuroPathology.org 2018 - Version 3.1.4) et le résultat obtenu était « *low grade glioma, MYB/MYBL1* » (score de 0.98). Les techniques complémentaires de FISH réalisées ont montré la présence d'un réarrangement du gène *MYBL1* (Figure 3) (utilisant des BAC MYBL 5' RP11-110J18 et MYBL 3' RP11-707M3) sans réarrangement du gène *MYB* (Zytovision, *ZytoLight* SPEC MYB Dual Color Break Apart Probe). Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, le diagnostic final retenu était celui de gliome diffus isomorphe avec altération de *MYBL1*.

Depuis la prise en charge chirurgicale, la patiente est asymptomatique sous traitement par Lévétiracétam. L'IRM cérébrale de contrôle réalisée 17 mois après l'exérèse ne met pas en évidence de récurrence lésionnelle.

DISCUSSION

Les gliomes diffus avec altération de *MYBL1* se rencontrent le plus fréquemment chez l'enfant ou l'adulte jeune dans un contexte d'épilepsie réfractaire. Le cas présenté correspond

au sous-type morphologique « isomorphe »[7–9] se présentant histopathologiquement sous la forme d'une infiltration gliale de densité cellulaire faible, constituée de cellules bien différenciées, d'aspect monotone, et dépourvues de caractère histopathologique de malignité (absence d'atypie cyto-nucléaire, activité mitotique faible, absence de prolifération microvasculaire ou de nécrose) [9,10]. Sur le plan immunohistochimique, la prolifération gliale exprime classiquement la GFAP de manière diffuse sans expression de Olig2, les marqueurs neuronaux soulignent la présence de corps neuronaux pouvant être inclus et l'anticorps anti-Ki67 confirme la faible activité prolifératrice de la lésion[9]. Du fait de l'absence de spécificité microscopique, à l'origine de la dénomination « isomorphe », ces tumeurs peuvent être difficiles à différencier de la substance blanche normale. Le diagnostic repose alors sur l'aspect à l'imagerie, montrant une lésion tumorale de topographie corticale, et surtout sur la mise en évidence d'un réarrangement de *MYBL1*. L'altération recherchée correspond le plus souvent à un gain en position 8q13.1 aboutissant à une duplication partielle du gène du facteur de transcription MYBL1 qui est associée à la perte de son domaine C-terminal de régulation négative[9,11]. Cette anomalie moléculaire peut être mise en évidence par des techniques de FISH ou des techniques d'analyse pangénomique (CGH-array, SNP-array). Compte tenu de la description récente de cette entité son pronostic nécessite d'être déterminé par davantage d'études ; néanmoins, les données rapportées sont en faveur d'une évolution bénigne[9]. Cette tumeur appartient au groupe des gliomes diffus avec altération de *MYB* ou de *MYBL1*. Cette catégorie comprend également le sous type morphologique « angiocentrique », présentant une organisation architecturale périvasculaire des cellules tumorales, et le plus souvent caractérisé par la présence d'un transcrit de fusion *MYB:QKI* [11].

Il est important de noter que l'utilisation du terme « diffus » concernant la caractérisation des gliomes est source de confusion. En effet, cette notion est aussi bien utilisée pour définir un grade (exemple de l'astrocytome diffus, *IDH*-muté de grade II selon l'OMS 2016), qu'un aspect étendu à l'imagerie (tumeur glioneuronale diffuse leptoméningée) ou encore un aspect infiltratif de gliomes aux pronostics très variés[2]. Sur le plan anatomopathologique, le diagnostic différentiel entre ces différents types de gliomes diffus peut être difficile à établir et repose alors essentiellement sur la caractérisation des altérations moléculaires sous-jacentes. La classification 2016 de l'OMS a introduit la notion de diagnostic intégré, caractérisant les gliomes selon la présence d'altérations moléculaires sous-jacentes et définissant notamment les gliomes diffus selon le statut des gènes *IDH1/2* et des gènes des

histones H3[2]. Ainsi, en cas de topographie médiane chez l'enfant, malgré l'absence de critère microscopique de malignité, il convient d'écarter un gliome de haut grade histone muté par analyse immunohistochimique dirigée contre la protéine mutante H3 K27M. Chez l'adulte jeune, il est nécessaire d'éliminer un astrocytome diffus, *IDH*-muté. Ce dernier présente par définition une mutation *IDH*, dont la plus fréquente de type R132H peut être mise en évidence par analyse immunohistochimique, et le plus souvent une perte d'expression nucléaire d'*ATRX* associée à une surexpression de la protéine p53. Après avoir écarté ces entités (notamment après avoir éliminé une mutation minoritaire *IDH1/2* particulièrement chez l'adolescent ou l'adulte jeune), le consortium cIMPACT-NOW recommande de classer les gliomes diffus de l'enfant et l'adulte jeune selon l'altération moléculaire sous-jacente, notamment des gènes impliqués dans la voie des MAP kinases (*BRAF*, *FGFR1*...) et des gènes *MYB/MYBL1* [5]. Le démantèlement de ces entités a permis de reclasser bon nombre d'« astrocytomes diffus, *IDH*-non mutés » et de tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques de variant non spécifique.

Les gliomes diffus de bas grade correspondent le plus souvent à des tumeurs de l'enfant ou de l'adulte jeune dont le diagnostic est établi dans un contexte d'épilepsie réfractaire. D'un point de vue anatomopathologique, il s'agit d'une prolifération gliale sans élément de spécificité et dépourvue de critère histologique de malignité. On distingue les gliomes diffus avec altération de *MYB* ou de *MYBL1* (comprenant les sous-types morphologiques isomorphes ou angiocentriques) et les gliomes diffus avec altération de la voie des MAP kinases (duplication ou mutation de *FGFR1*, mutation de *BRAF* ou une autre altération de la voie des MAPK). Cette classification histo-moléculaire des gliomes diffus de bas grade présente l'avantage de mieux les définir en groupes distincts, permettant ainsi une meilleure évaluation pronostique et la détermination de stratégies thérapeutiques individualisées. Cependant, en attendant le résultat de nouvelles études évaluant le pronostic de ces gliomes classés sur la base de données moléculaires, le comité cIMPACT-NOW recommande de ne pas attribuer de grade à ces entités[5].

En conclusion, cette étude rapporte le cas d'une enfant présentant un gliome diffus isomorphe avec altération de *MYBL1*. Il s'agit d'une tumeur essentiellement observée chez l'enfant ou l'adulte jeune dans un contexte d'épilepsie réfractaire, dont le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'altération moléculaire.

REFERENCES

- [1] Zhang AS, Ostrom QT, Kruchko C, Rogers L, Peereboom DM, Barnholtz-Sloan JS. Complete prevalence of malignant primary brain tumors registry data in the United States compared with other common cancers, 2010. *Neuro-Oncol* 2017;19:726–35. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now252>.
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th edition. Lyon: IARC: 2016.
- [3] Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009;92:87–98. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9740-0>.
- [4] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016;131:803–20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- [5] Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol (Berl)* 2019;137:683–7. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01987-0>.
- [6] Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol Zurich Switz* 2017;27:851–2. <https://doi.org/10.1111/bpa.12457>.
- [7] Schramm J, Luyken C, Urbach H, Fimmers R, Blümcke I. Evidence for a clinically distinct new subtype of grade II astrocytomas in patients with long-term epilepsy. *Neurosurgery* 2004;55:340–7; discussion 347-348. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000129546.38675.1b>.
- [8] Blümcke I, Luyken C, Urbach H, Schramm J, Wiestler OD. An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004;107:381–8. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0833-3>.
- [9] Wefers AK, Stichel D, Schrimpf D, Coras R, Pages M, Tauziède-Espariat A, et al. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course. *Acta Neuropathol (Berl)* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02078-w>.
- [10] Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016;131:833–45. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1539-z>.
- [11] Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, et al. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:8188–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300252110>.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Imagerie par résonnance magnétique révélant une volumineuse tumeur d'aspect kystique frontale droite mesurant 56mm de grand axe. La lésion exerce un effet de masse modéré sans portion charnue intra-kystique ni rehaussement.

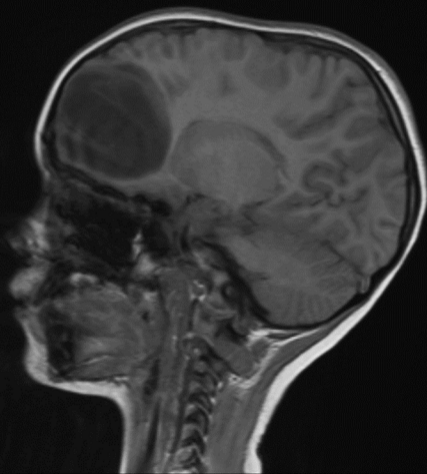
Figure 2 : Aspect microscopique après coloration à l'hématoxyline, phloxine, safran (HPS) correspondant à une prolifération gliale constituée par des cellules d'allure astrocytaire, sans atypie ni critère histologique de malignité et associée à un contingent neuronal dystrophique (A, HPS x10 ; B, HPS x20). Les études immunohistochimiques complémentaires révèlent une expression diffuse de la GFAP (C) sans expression de OLIG2 (D). L'immunomarquage anti-neurofilaments marque les neurones inclus ainsi que la trame axonale (E). Faible index de prolifération évalué avec l'anticorps anti-Ki67 (F).

Figure 3 : Mise en évidence d'un réarrangement du gène *MYBL1* en 8q13.1 par technique de FISH utilisant des sondes de type *break apart* objectivant une séparation des signaux.

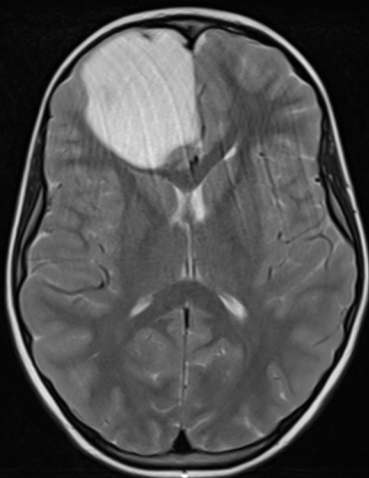
REMERCIEMENTS

Nous remercions les pathologistes du réseau RENOCLIP-LOC : Pr Guillaume Gauchotte, Pr Catherine Godfraind, Pr Claude-Alain Maurage, Pr David Meyronet, Dr Karima Mokhtari, Pr Audrey Rousseau et Pr Emmanuelle Uro-Coste

T1



T2



GADO

