

LE DOSSIER

Tumeurs de l'enfant

Proliférations fibroblastiques et myofibroblastiques de l'enfant

RÉSUMÉ : Les proliférations fibroblastiques et myofibroblastiques représentent 12 % des tumeurs des tissus mous de l'enfant. Elles sont souvent superficielles, donnant des lésions principalement vues par les dermatologues. Les proliférations bénignes sont de loin les plus fréquentes, mais certaines de ces entités, même si elles ne donnent jamais de métastases, ont un pronostic incertain, avec un risque élevé de récurrence locale et d'extension mutilante. D'autres entrent dans le cadre de maladies génétiques.

Il est indispensable de savoir les reconnaître et de les classer correctement afin de pouvoir proposer une prise en charge adaptée, tout en sachant que certaines peuvent/doivent être ôtées chirurgicalement mais que d'autres, au contraire, peuvent/doivent être laissées en place et surveillées.

Enfin, certains patients doivent bénéficier d'un conseil génétique. Le diagnostic est toujours anatomoclinique, prenant en compte différents facteurs comme l'âge d'apparition, le siège, le caractère unique ou multiple des lésions. Le diagnostic histopathologique est le plus souvent facile s'il tient compte de toutes ces données.



→ S. FRAÏTAG

Service de Pathologie,
Hôpital Necker-Enfants Malades,
PARIS.

Les proliférations fibroblastiques et myofibroblastiques représentent 12 % des tumeurs des tissus mous chez l'enfant [1, 2]. Les proliférations bénignes sont beaucoup plus fréquentes, mais peuvent avoir cliniquement et histologiquement un aspect inquiétant ("pseudo-sarcome") [1, 2]. Un diagnostic précis est indispensable en raison des implications thérapeutiques et pronostiques, et de la possibilité d'un conseil génétique dans certains cas. Le diagnostic est anatomoclinique, reposant sur l'âge de l'enfant au moment de l'apparition de la ou des lésions, de leur nombre et de leur localisation précise, de leur durée d'évolution. Avec ces renseignements, une biopsie de bonne taille et une bonne technique histologique, un diagnostic exact est possible dans la majorité des cas [1, 2].

On distingue les pseudo-tumeurs, les tumeurs vraies bénignes ou malignes, et les fibromatoses qui réalisent un groupe "à part". Toutes ces entités sont

constituées de fibroblastes et de myofibroblastes dans une proportion variable. Ces deux types cellulaires sont capables de se transformer l'un en l'autre et seul le myofibroblaste peut être individualisé en immunohistochimie grâce à ses filaments d'actine intracellulaire. On utilise pour cela les anticorps anti-actine muscle lisse et/ou calponine.

Tumeurs bénignes et pseudo-tumeurs

1. La fasciite nodulaire

Il s'agit d'une pseudo-tumeur fibreuse sous-cutanée de l'enfant et du nourrisson, douloureuse ou sensible à la palpation, de croissance rapide (quelques jours à quelques semaines), faite de myofibroblastes réactionnels. Elle est volontiers localisée à la tête, au cou ou au tronc. Un traumatisme est parfois incriminé [3]. La fasciite crânienne est une variété temporo-pariétale du très jeune

LE DOSSIER

Tumeurs de l'enfant

enfant qui peut associer une atteinte osseuse, voire méningée. Le diagnostic avec une fibromatose ou un sarcome peut être difficile histologiquement en raison d'un haut degré de prolifération cellulaire, c'est pourquoi le caractère explosif de sa croissance et sa sensibilité, s'ils existent, sont des signes cliniques devant être signalés au pathologiste. Si l'on hésite, une recherche du transcrite de fusion *MYH9-USP6* peut aider [4]. Le traitement en est l'exérèse simple. Le pronostic est excellent, avec des récurrences après exérèse exceptionnelles et des régressions spontanées possibles.

2. La fibrodysplasie ossifiante progressive

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) – anciennement myosite ossifiante progressive – associe des anomalies squelettiques et des foyers multiples de “myosite ossifiante”, c'est-à-dire d'ossification des tissus mous. Les patients présentent précocement (souvent dès la naissance) des nodules céphaliques multiples correspondant à des foyers de fasciite (**fig. 1**). La présence d'un *hallux valgus* congénital permet de poser le diagnostic. Le moindre traumatisme risque de provoquer une ossification des tissus mous. Ce diagnostic doit être fait le plus précocement possible, car il convient d'éviter tout traumatisme, et en particulier toute biopsie cutanée qui provoquerait une ossification. Par conséquent, la présence de nodules multiples



FIG. 1: Fibrodysplasie ossifiante progressive (coll. Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades).

céphaliques néonataux doit induire un examen clinique et radiologique des gros orteils. On ne doit pas les biopsier [5].

3. Le dermatomyofibrome

C'est une tumeur cutanée relativement fréquente chez l'enfant et le jeune adulte et pourtant méconnue. Elle se présente sous la forme d'une petite plaque asymptomatique isolée de 1 à 2 cm de diamètre, bien circonscrite, plus ou moins infiltrée et ferme, le plus souvent située sur la région scapulaire, et faite d'une prolifération bénigne de myofibroblastes à limite inférieure nette, disposés dans le derme de façon horizontale (**fig. 2**). Le diagnostic est histologique et le pronostic est excellent, sans récurrence après exérèse.



FIG. 2: Dermatomyofibrome (coll. Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades).

4. Le fibrome de Gardner

Le fibrome de Gardner est souvent la première manifestation de la polypose adénomateuse familiale (syndrome de Gardner) pour laquelle il constitue parfois l'élément sentinelle [6]. Il apparaît, en effet, précocement chez le nourrisson ou le jeune enfant. La lésion est généralement unique, plus rarement multiple, à type de masse sous-cutanée mal limitée, asymptomatique (**fig. 3**).

Il siège le plus souvent au niveau du tronc, en particulier dans la région paravertébrale, et mesure en moyenne 4 cm, mais certaines lésions peuvent atteindre jusqu'à 10 cm de diamètre. Bien qu'il soit



FIG. 3: Fibrome de Gardner (coll. Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades).

parfois isolé, une recherche de la mutation du gène *APC* sur le bras long du chromosome 5 doit être pratiquée. L'histologie montre un tissu fibreux dense, craquelé et mal limité, au sein duquel s'observent des cellules dispersées d'allure dendritique CD34+. Le traitement d'une lésion isolée est l'exérèse simple. Dans le syndrome de Gardner, une fibromatose desmoïde est associée dans presque la moitié des cas. Celle-ci peut se développer sur le site des fibromes ou ailleurs, spontanément ou après la chirurgie.

Fibromatoses

Les fibromatoses représentent 2 à 3 % des tumeurs bénignes des tissus mous de l'enfant. La moitié des enfants atteints a moins de 5 ans et il existe une prédominance masculine. Certaines fibromatoses sont sporadiques, d'autres sont la manifestation d'un syndrome familial. Dans la première décennie prédominent les fibromatoses de type juvénile, mais les fibromatoses de type adulte peuvent également se développer dès la petite enfance et s'observent de façon croissante avec l'adolescence [1, 2].

Les fibromatoses ont en commun une croissance initiale rapide, une infiltration locale des tissus, une tendance à la récurrence locale, mais aussi une tendance à la régression spontanée. Elles ne donnent jamais de métastases. L'aspect histologique commun aux différents types de fibromatoses est représenté par de larges bandes de cellules fusiformes monotones qui s'entrecroisent au sein d'un *stroma* collagénisé de manière hétérogène. L'évolution clinique est éminemment variable selon les variétés de fibromatoses. On peut distinguer, par exemple :

- la lésion solitaire ou localisée présentant une prolifération cellulaire très infiltrante, parfois même destructrice et un fort potentiel de récurrence locale. L'exemple type en est la fibromatose desmoïde ;
- les lésions multiples atteignant une région anatomique donnée ou se distribuant au hasard sur n'importe quelle zone corporelle. Les exemples types sont représentés par la myofibromatose infantile et la fibromatose hyaline juvénile.

Il est exceptionnel que l'histopathologie seule soit suffisamment pathognomonique pour donner un diagnostic précis du type de fibromatose. Elle doit obligatoirement être combinée aux précisions cliniques suivantes : âge de survenue, siège de la lésion, nombre de lésions, aspect clinique. La classification exacte est obligatoire pour le bilan éventuel, la prise en charge thérapeutique et le pronostic. Nous verrons celles qui sont vues par le dermatologue.

1. Les fibromatoses juvéniles

>>> La **myofibromatose infantile** est la plus fréquente des proliférations fibroblastiques/myofibroblastiques de l'enfant et du nourrisson. L'ancien "hémangiopéricytome infantile" est actuellement considéré comme une myofibromatose infantile [2]. Il existe des formes familiales de transmission autosomique dominante dont les muta-

Type	Siège	Âge	Sexe	Évolution
Solitaire	Peau	Naissance et après	G > F	Bénigne Régression
Multiple	Peau Tissus mous Os	Congénital	F > G	Bénigne Régression
Généralisée	Peau Tissus mous, os Viscères	Congénital	G > F	Décès ou Régression

TABLEAU 1 : Myofibromatoses infantiles. G : garçon. F : fille.

tions ont été identifiées récemment dans *PDGFRB* et *NOTCH3* [7]. Elle apparaît souvent dès la naissance ou au cours des premières années de vie. Les lésions peuvent être solitaires (75 % des cas) ou multiples. En cas de forme multiple, on distingue la forme multiple (avec atteinte cutanée et atteinte osseuse dans 50 % des cas) et la forme généralisée, très rare (avec localisations disséminées viscérales uniquement chez le nourrisson) (**tableau 1**).

Les nodules, fermes, recouverts d'une peau normale ou parcourue de fines télangiectasies, siègent préférentiellement sur le tronc, le cuir chevelu et les membres, et sont de taille variable [8]. Toutefois, le diagnostic clinique n'est pas toujours facile, les lésions pouvant être peu spécifiques, mimer une tumeur vasculaire ou même une métastase de neuroblastome (**fig. 4, 5, 6**). Le diagnostic est confirmé par l'histologie avec deux zones caractéristiques : en périphérie, prolifération de myofibroblastes et, au centre, des cellules moins bien différenciées s'associant à une prolifération vasculaire donnant un aspect d'hémangiopéricytome.

Le pronostic est différent selon les formes. Dans la forme solitaire ou multiple, avec ou sans atteinte osseuse, on observe une régression spontanée des lésions débutant après 12 à 18 mois d'évolution et le pronostic en est excellent. Dans les atteintes généralisées multiviscérales, l'évolution peut être fatale, notamment en cas d'atteinte

pulmonaire ou cardiaque, avec décès précoce. Les atteintes viscérales isolées, sans localisation superficielle, sont exceptionnelles. Par conséquent, lorsque le diagnostic est établi, un bilan clinique soigneux et complet assorti



FIG. 4, 5 ET 6 : Myofibromatose infantile (coll. Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades).

LE DOSSIER

Tumeurs de l'enfant

d'une imagerie est indispensable, surtout lors des atteintes congénitales et multiples. Le traitement des formes solitaires est l'exérèse simple, souvent à la fois diagnostique et thérapeutique. Les formes multiples avec atteintes viscérales doivent être prises en charge dans un centre spécialisé. On propose actuellement une chimiothérapie à petites doses par vinblastine, méthotrexate $\pm$ interféron α .

>>> La fibromatose digitale infantile est l'une des fibromatoses juvéniles les plus fréquentes [1, 2], survenant dès la naissance ou au cours de la première année de vie (> 90 % des cas). Les lésions sont des nodules de petite taille, fermes, indolores, recouverts d'une peau lisse, couleur chair. Ceux-ci peuvent être uniques, mais sont souvent multiples, affectant alors des doigts adjacents. Ils siègent au niveau des articulations distales et moyennes des 3^e, 4^e et 5^e doigts et des orteils, sur les faces latérales ou dorsales (**fig. 7**).

La clinique est suffisamment caractéristique pour se passer de la biopsie. Si elle est réalisée, elle montre une prolifération de myofibroblastes dans le derme et l'hypoderme renfermant, près du noyau, une inclusion intracytoplasmique rouge vif pathognomonique. Le pronostic est excellent, les lésions régressant spontanément au bout d'un certain nombre d'années [9]. En revanche, la récurrence est



FIG. 7 : Fibromatose digitale infantile (coll. Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades).

fréquente après exérèse. Le plus souvent, une simple surveillance peut être proposée, la chirurgie étant surtout utile en cas de gêne fonctionnelle.

>>> L'hamartome fibreux du nourrisson est classiquement rangé dans le groupe des fibromatoses juvéniles alors qu'il n'en a pas les caractéristiques évolutives. Il s'agit d'une tumeur sous-cutanée unique, présente à la naissance dans 20 % des cas ou apparaissant dans la première année de vie. Elle intéresse surtout le garçon et se présente comme une masse sous-cutanée indolore pouvant atteindre 20 cm de diamètre et siégeant le plus souvent au niveau des creux axillaires, des épaules et des membres supérieurs.

Sa grande taille le rend inquiétant même s'il n'a jamais les caractéristiques cliniques d'une tumeur maligne : masse stable, non évolutive, ferme mais non dure à la palpation, recouverte d'une peau normale. Il est en général biopsié afin de confirmer son diagnostic. La biopsie est le plus souvent caractéristique, montrant l'association typique de trois composants : fibroblastique, adipo-cytaire et mésenchymateux immature. La tumeur ne régresse jamais spontanément, mais ne récidive pas si l'exérèse est complète.

>>> Le fibrome aponévrotique calcifiant (ou tumeur de Keasbey, ou encore fibrome aponévrotique juvénile) est plus tardif, intéressant le grand enfant ou l'adolescent, là encore plus souvent le garçon, avec une prédilection pour les paumes ou les plantes, les poignets ou les chevilles. Il s'agit d'une petite tumeur isolée, indolore, grossissant lentement. Histologiquement, celle-ci est caractérisée par la présence précoce de cartilage, puis plus tard, d'une ossification. Elle a une forte tendance à la récurrence après exérèse (50 %).

>>> La fibromatose hyaline juvénile est une fibromatose très rare, entraînant un



FIG. 8 : Fibromatose hyaline juvénile (coll. Dr F. Zazurka).

enraidissement des articulations très invalidant ; elle est liée à l'accumulation dermique d'un matériel hyalin. Il s'agit d'une fibromatose héréditaire de transmission autosomale récessive de la même famille que la hyalinose systémique infantile (mutations dans le gène *CMG2/ANTXR2*), caractérisée par le développement précoce de nodules et tumeurs cutanées de la tête et du cou (**fig. 8**) ainsi que sur les articulations [10]. S'y associent une hypertrophie gingivale et des lésions ostéolytiques des os. L'histologie est caractérisée par la présence de matériel hyalin PAS+ dans le derme. Le seul traitement est l'exérèse itérative des tumeurs cutanées et buccales pour des raisons esthétiques et fonctionnelles, mais les récurrences sont fréquentes.

>>> La lipofibromatose ou fibromatose infantile n'est pas rare et apparaît comme une masse sous-cutanée mal limitée allant de 2 à 7 cm, présente à la naissance dans 25 % des cas, et survenant chez le nourrisson et le jeune enfant. Elle est surtout située à l'extrémité des membres supérieurs ou inférieurs, moins souvent sur le tronc ou la région tête-cou [11]. Histologiquement, il s'agit d'un mélange de tissu adipeux et de fibroblastes, et cette image peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec un hamartome fibreux du nourrisson, un fibrome aponévrotique calcifiant ou un lipoblastome. Elle a une forte tendance à récidiver après l'exérèse.

2. Les fibromatoses de type adulte

>>> La fibromatose superficielle type Dupuytren (palmaire) et la maladie de Ledderhose (plantaire) sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte, mais représentent cependant 10 à 20 % des fibromatoses de l'enfant. L'atteinte plantaire est plus fréquente que l'atteinte palmaire (fig. 9). Il s'agit, comme chez l'adulte, de nodules sous-cutanés fermes de 1 à 3 cm, à croissance lente, atteignant l'enfant dans sa deuxième décennie. Il existe une prédisposition génétique. Elle pose, là aussi, un problème de récurrence après exérèse.

>>> La fibromatose desmoïde (fibromatose agressive, fibromatose musculoaponévrotique) est la plus sévère des fibromatoses [1, 2], survenant surtout de la naissance à 5 ans. Dans 2 % des cas, elle est associée à un syndrome de Gardner; ailleurs, elle est sporadique. Elle se traduit par une lésion unique des extrémités, de la tête, du cou, des épaules ou des cuisses. Elle se présente sous la forme d'une masse sous-cutanée unique, mal limitée, d'évolution pro-

gressive. L'histologie montre un aspect de "cicatrice" infiltrant le muscle squelettique et les tendons. Coexistent de façon variable des faisceaux de cellules fusiformes très monotones et des trousseaux de collagène. Les cellules fusiformes sont souvent β -caténine +.

L'évolution de ces lésions est imprévisible, généralement lente, et elles régressent souvent à long terme. Toutefois, certaines formes sont extensives et destructrices. Dans ce cas, une chimiothérapie par méthotrexate/vinblastine en première intention est indiquée. Le rôle du traumatisme dans l'évolutivité de ces tumeurs a été bien mis en exergue ces dernières années et on doit, si possible, éviter de les opérer et même de les biopsier [12]. Des anomalies chromosomiques numériques (trisomie 8 et/ou 20) sont décrites dans 30 % des cas. Les formes associées à la polyposse familiale adénomateuse présentent des mutations constitutionnelles du gène suppresseur de tumeur APC, alors que la plupart des cas sporadiques ont des mutations du gène de la β -caténine.



FIG. 9 : Maladie de Ledderhose (coll. Dr S. Guero).

Bibliographie

1. COFFIN C, BOCCON-GIBOD L. Fibroblastic-myofibroblastic proliferations of childhood and adolescents. *Ann Pathol*, 2004; 24:605-620.
2. COFFIN C, ALAGGIO R. Fibroblastic and myofibroblastic tumors in children and adolescents. *Pediatr Dev Pathol*, 2012; 15(1 Suppl):127-180.
3. DAUENDORFFER JN, ORTONNE N, BODEMER C *et al*. Nodular fasciitis of childhood: a clinicopathological analysis of 10 cases. *Ann Dermatol Vénereol*, 2008;135:553-558.
4. ERICKSON-JOHNSON MR, CHOU MM, EVERS BR *et al*. Nodular fasciitis: a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. *Lab Invest*, 2011; 91:1427-1433.
5. PIRAM M, LE MERRER M, BUGHIN V *et al*. Scalp nodules as a presenting sign of fibrodysplasia ossificans progressiva: a register-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:97-101.
6. DU-THANH A, HAMEL-TEILLAC D, DE PROST Y *et al*. An asymptomatic subcutaneous nodule of the lower back: a sentinel lesion for a diagnosis not to be missed. *Am J Dermatopathol*, 2013;35:595-596, 613-614.
7. LEE JW. Mutations in PDGFRB and NOTCH3 are the first genetic causes identified for autosomal dominant infantile myofibromatosis. *Clin Genet*, 2013;84: 340-341.
8. MASHIAH J, HADJ-RABIA S, DOMPMARTIN A *et al*. Infantile myofibromatosis: a series of 28 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:264-270.
9. NIAMBA P, LÉAUTÉ-LABRÈZE C, BORALEVI F *et al*. Further documentation of spontaneous regression of infantile digital fibromatosis. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:280-284.
10. ANTAYA RJ, CAJAIBA MM, MADRI J *et al*. Juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis overlap associated with a novel mutation in capillary morphogenesis protein-2 gene. *Am J Dermatopathol*, 2007;29:99-103.
11. FETSCH JF, MIETTINEN M, LASKIN WB *et al*. A clinicopathologic study of 45 pediatric soft tissue tumors with an admixture of adipose tissue and fibroblastic elements, and a proposal for classification as lipofibromatosis. *Am J Surg Pathol*, 2000;24: 1491-1500.
12. SALAS S, DUFRESNE A, BUI B *et al*. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*, 2011;29:3553-3558.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.