

## ■ Le dossier – Tumeurs cutanées de l'enfant

# Les tumeurs malignes de l'enfant : ce que doit connaître le dermatologue

**RÉSUMÉ :** Les tumeurs cutanées malignes chez l'enfant restent rares. Il peut s'agir de localisations primitives ou secondaires. De manière générale, une lésion cutanée ferme, dure, non mobile et de croissance rapide doit faire évoquer le diagnostic de tumeur maligne.

Les tumeurs malignes à évoquer les plus fréquentes sont : les atteintes cutanées des hémopathies malignes, les proliférations lymphocytaires clonales (papuloses lymphomatoïdes, mycosis fongoïde), les histiocytoses, les sarcomes, les carcinomes et mélanomes, et les localisations secondaires des néoplasies solides les plus fréquentes (neuroblastome, tumeur rhabdoïde, fibrosarcome infantile et dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand).



**H. AUBERT**

Service de Dermatologie, CHU de NANTES.

Les manifestations cutanées des tumeurs malignes chez l'enfant sont variées et parfois trompeuses. Bien que cette situation reste rare, le dermatologue peut être amené, en pratique clinique quotidienne, à suspecter des tumeurs malignes et à en réaliser le diagnostic. Les tumeurs malignes de l'enfant concernent le plus souvent les nouveau-nés et nourrissons, et sont plus rares ensuite. Il peut s'agir de localisations primitives ou secondaires. Alors que certains diagnostics seront évoqués devant un aspect clinique spécifique, d'autres lésions sont non spécifiques cliniquement.

Dans tous les cas, le diagnostic d'une tumeur maligne nécessitera toujours la réalisation d'une biopsie pour confirmation anatomopathologique. Cependant, lorsque la lésion n'est pas spécifique cliniquement, une imagerie d'orientation pourra être réalisée avant la biopsie pour aider au diagnostic. Ainsi, dans le cas d'une lésion évolutive sous-cutanée apparaissant dans les premiers mois, une échographie pourra faire le diagnostic d'hémangiome infantile, ou encore concernant une lésion nodulaire

médiane, une IRM pourra être réalisée à la recherche d'un dysraphisme associé avant la réalisation d'une biopsie.

De manière générale, une lésion cutanée ferme, dure, non mobile et de croissance rapide doit faire évoquer le diagnostic de tumeur maligne.

Devant la multiplicité des diagnostics précis, nous évoquerons ici les diagnostics les plus fréquents mais la liste n'est pas exhaustive. Nous aborderons les atteintes cutanées des hémopathies malignes, les proliférations lymphocytaires clonales, les histiocytoses, les sarcomes, les carcinomes et mélanomes, et les localisations secondaires des néoplasies solides les plus fréquentes.

### ■ Hémopathies

#### 1. Leucémie

les leucémies de l'enfant peuvent se manifester par des localisations cutanées se présentant par des macules ou papules violacées (*fig. 1*) correspondant à l'aspect de *blueberry muffin baby*

## Le dossier – Tumeurs cutanées de l'enfant



**Fig. 1 :** Localisation cutanée d'une leucémie monoblastique chez un nourrisson de 5 mois.

(hématopoïèse cutanée). Le diagnostic est rapidement fait par la NFS, l'histologie cutanée d'une lésion confirmera le diagnostic.

### 2. Papulose lymphomatoïde

La papulose lymphomatoïde est une lymphoprolifération cutanée CD 30+, plus fréquemment rencontrée chez l'adulte mais pouvant également survenir chez l'enfant (**fig. 2**). Elle se caractérise cliniquement par des papulonodules à évolution nécrotique régressant spontanément avec parfois des cicatrices séquellaires. Alors que l'évolution clinique est plutôt bénigne avec une évolution spontanément favorable des lésions, l'aspect histologique est plus inquiétant, avec mise en évidence d'un infiltrat lymphocytaire atypique. Trois sous-types de papulose sont décrits selon l'aspect histologique : la papulose lymphomatoïde de type A (Ly CD30+ CD15- dans un infiltrat inflammatoire profond), le type B (Ly CD3+ CD4+ de petite taille exprimant moins le CD30 avec noyau hyperchromique et cérébriforme) et le type C (grandes cellules CD30+, peu d'inflammation, diagnostic différentiel difficile avec le lymphome anaplasique à grandes cellules).



**Fig. 2 :** Papulose lymphomatoïde. **A :** papulose lymphomatoïde chez une adolescente. **B :** papulose lymphomatoïde chez une enfant de 3 ans.

Les possibilités thérapeutiques sont l'abstention, les dermocorticoïdes, la photothérapie et le méthotrexate. L'évolution vers un lymphome cutané ou ganglionnaire est possible mais le risque est mal identifié chez l'enfant [1, 2].

### 3. Mycosis fongöide

Le mycosis fongöide (MF) est le lymphome cutané primitif le plus fréquent mais il reste une maladie rare, surtout chez l'enfant. Il est lié à une prolifération monoclonale lymphocytaire T. Les causes de cette transformation restent mal connues. Il s'agit d'une maladie de l'adulte mais on l'observe chez l'enfant avec une fréquence qui reste indéterminée.

On distingue différents stades :

- le stade 1 : plaques érythémato-squameuses non infiltrées, prurigineuses, siégeant préférentiellement sur le tronc et les fesses. L'analyse histologique montre un infiltrat diffus de lymphocytes le long de la membrane basale, l'épidermotropisme (passage des lymphocytes dans l'épiderme) est limité ;
- le stade 2 : placards infiltrés. L'aspect histologique des lésions montre un infiltrat plus dense de lymphocytes dans l'épiderme et dans le derme, et la présence de lymphocytes atypiques. L'épidermotropisme est net ;
- le stade 3 ou stade tumoral : apparition de nodules tumoraux sur les plaques pré-existantes ou en peau saine, ces nodules peuvent s'ulcérer. L'analyse histologique montre un infiltrat monomorphe profond de lymphocytes atypiques et une augmentation du nombre de mitoses ;
- le stade 4 : érythrodermie.

Une évolution vers une atteinte systémique avec adénopathie et envahissement médullaire est ensuite possible.

Le MF de l'enfant est caractérisé par la présentation initiale variable : plaques érythémato-squameuses ou plaques infiltrées, mais aussi et surtout une hypopigmentation [3]. Une série américaine de 34 MF à début pédiatrique met en évidence des lésions hypopigmentées dans 53 % des cas, hyperpigmentées dans 29 % des cas et rose violacé dans 41 % des cas. 97 % des lésions étaient de stade 1 [4]. Dans une autre série de MF de Singapour, 91,3 % des MF étaient hypopigmentés au diagnostic, avec un pityriasis lichénoïde chronique (PLC) [ACBM1] coexistant dans 3 cas, les lésions étant pour la plupart des stades 1 [5]. Les lésions de MF de l'enfant peuvent également avoir un caractère folliculaire [6, 7].

Le MF est une maladie chronique dont l'évolution est lente et peu agressive. Dans la série de Boulos *et al.*, il était observé 25 % de rémissions complètes, 46 % de rémissions partielles et 18 % de stabilité. Dans la série asiatique, aucune progression

n'était constatée. Ces données évolutives semblent rassurantes. En revanche, pour d'autres auteurs, l'évolution de la maladie semble comparable chez les jeunes patients par rapport aux cas plus âgés.

Le traitement est adapté au stade. L'objectif du traitement est de soulager les symptômes et de contrôler la maladie : dermocorticoides, photothérapie, rétinoïdes, chimiothérapies locales.

#### 4. Histiocytose langerhansienne

Les histiocytoses regroupent l'ensemble des proliférations de cellules d'origine histiocytaire. Le diagnostic d'histiocytose repose sur une confrontation anatomoclinique même si l'aspect clinique est souvent très évocateur. Nous évoquons ici les deux formes d'histiocytoses les plus fréquentes de l'enfant qui sont des histiocytoses langerhansiennes : la forme néonatale auto-involutive dite de Hashimoto-Pritzker et la forme du nourrisson de Letterer-Siwe. L'évocation de ces histiocytoses au chapitre des pathologies malignes est discutable mais peut être justifiée par la prolifération clonale histiocytaire nécessitant, dans certains cas, le recours à la chimiothérapie ou aux thérapies ciblées.

>>> L'histiocytose congénitale auto-involutive de Hashimoto-Pritzker est rare, de forme le plus souvent purement cutanée. Elle se manifeste par la présence à la naissance de papules le plus souvent infracentimétriques, croûteuses, voire nécrotiques au centre, régressant rapidement en quelques semaines (**fig. 3**).



**Fig. 3 :** Histiocytose langerhansienne auto-involutive de Hashimoto-Pritzker chez un nouveau-né.



**Fig. 4 :** Histiocytose langerhansienne de Letterer-Siwe.

La lésion peut être unique : on peut alors parler d'histiocytome. L'évolution est le plus souvent favorable mais un suivi prolongé reste recommandé en raison du risque de développement ultérieur rare mais possible d'une forme viscérale ou d'une forme de Letterer-Siwe.

>>> L'histiocytose langerhansienne du nourrisson, ou maladie de Letterer-Siwe, se manifeste par des lésions érythémato-squameuses, parfois croûteuses, purpuriques, touchant préférentiellement le tronc, le cuir chevelu, les grands plis (**fig. 4**). L'atteinte de la région périanale ou de l'orifice vaginal n'est pas rare. Un bilan d'extension pourra être réalisé à la recherche d'une atteinte hématologique, hépatique, splénique, pulmonaire, osseuse et hypophysaire. Lorsque l'atteinte cutanée est isolée, la corticothérapie locale pourra être proposée en première intention. Des mutations *V600E* ont été identifiées dans le sang ou les tissus atteints avec une fréquence de mutations retrouvées dans une cohorte rétrospective de 41 %, ce résultats étant

possiblement sous-évalués (fréquence de 64 % dans les cohortes adultes) [10].

## ■ Tumeurs solides

### 1. Carcinomes

Chez l'enfant, les tumeurs cutanées malignes d'origine épithéliale sont très rares et surviennent le plus souvent sur un terrain particulier prédisposant. Les carcinomes basocellulaires sont rares chez l'enfant mais peuvent survenir dans le contexte de génodermatoses :

- *xeroderma pigmentosum* ;
- syndrome de Gorlin ;
- syndrome de Bazex-Dupré-Christol.

Concernant les carcinomes épidermoïdes, ils peuvent survenir chez des enfants présentant un *xeroderma pigmentosum* ou un albinisme oculo-cutané.

Les caractéristiques morphologiques de ces tumeurs sont identiques à celles chez l'adulte.

## Le dossier – Tumeurs cutanées de l'enfant

Un antécédent de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'enfance peut également être un facteur favorisant

### 2. Mélanome

Le mélanome est la tumeur maligne cutanée la plus fréquente chez l'enfant. Seuls 1 à 4 % des mélanomes surviennent chez l'enfant et 0,4 % en période prépubertaire [11]. L'incidence chez l'enfant est de 5 à 6 par million d'enfants de moins de 21 ans.

Les facteurs de risque associés au mélanome de l'enfant varient en fonction de l'âge, ils ne sont pas les mêmes pour les mélanomes du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte jeune. Dans toutes les classes d'âge, on retrouve la prédisposition familiale avec notamment la mutation inactivatrice du gène *CDKN2A*, l'immunosuppression ou les génodermatoses prédisposant aux cancers cutanés (*xeroderma pigmentosum*). Les facteurs de risque comme les coups de soleil et le phototype clair sont plus importants chez les adolescents et jeunes adultes. Les nævus nombreux atypiques sont, comme chez l'adulte, un facteur de risque chez l'adolescent [11].

Le nombre de mélanomes survenant sur nævus préexistant est variable selon les



**Fig. 5 :** Mélanome du genou chez un enfant. Aspect clinique et dermoscopique (avec l'autorisation du Dr Delphine Brajon-Mazellier, dermatologue à Marseille).

séries (entre 25 et 37 %). Dans l'étude de Réguerre *et al.*, 14 des 52 enfants traités pour un mélanome avaient un mélanome sur nævus congénital (NC), dont 7 associés à un NC de petite taille. La plupart étaient de forme nodulaire ou spitzoïde chez les enfants de moins de 10 ans et de type SSM chez les enfants de plus de 10 ans [12].

Concernant le risque de mélanome sur NC, celui-ci augmente avec la taille du nævus. Alors que le risque semble faible (mais existant) pour les NC petits et moyens, il est de 2 % pour les NC larges et de 12 % pour les NC géants de plus de 60 cm avec un délai de survenue plutôt précoce [13, 14].

Le mélanome sur NC peut se développer dans le derme profond et se manifester souvent par une tuméfaction sous-cutanée qui peut être difficile à diagnostiquer (**fig. 5**). Par ailleurs, le primitif peut être extracutané (système nerveux central ou viscéral) dans le cas du syndrome du nævus congénital (NC large ou géant associé à des satellites).

Chez l'enfant, le mélanome est volontiers achromique, nodulaire, hémorragique et ne remplit pas les critères ABCDE habituellement retrouvés chez l'adulte, rendant le diagnostic parfois plus difficile (**tableau I**). D'autres critères ont été proposés : A = *Amelanotic*, B = *Bleedings, Bumps*, C = *Colour uniformity*, D = *de novo* [15].

	Enfants	Adolescents
Épidémiologie	Rare, incidence stable dans le temps	Augmentation de l'incidence après la puberté, variation de l'incidence selon l'exposition solaire
Femme/homme	H = F	F > M
Ethnie	Caucasien >> non-Caucasien	Caucasien
Localisation	Plus fréquent tête, cou, extrémités	Plus fréquent sur le tronc
Facteurs de risque	Plus fréquent chez les enfants atteints de NC large ou géant, ATCD familiaux importants	Plus fréquent chez les adolescents avec NC petits ou moyens, ATCD familiaux, risque augmenté chez les adolescents avec plus de 100 nævus, ou nævus dysplasiques, facteurs environnementaux (> 3 coups de soleil, exposition aux UV)
Caractéristiques cliniques	Achromique > pigmenté, nodulaire	Achromique = nodulaire = pigmenté avec critères ABCDE habituels
Indice de Breslow	Mélanome épais	Globalement moins épais
Type histologique	Nodulaire, spitzoïde > SSM	SSM le plus fréquent
Stade	Métastases ganglionnaires fréquentes	Métastases ganglionnaires moins fréquentes

NC : nævus congénital, ATCD : antécédents.

**Tableau I :** Comparaison des facteurs de risque et caractéristiques cliniques des mélanomes de l'enfant et de l'adolescent. D'après [11].

Les diagnostics différentiels sont principalement le botryomycome, le nævus de Spitz, le nodule de prolifération sur NC. Le nævus de Spitz atypique est de pronostic intermédiaire, nécessitant une expertise anatomopathologique fine avec recherche de marqueurs spécifiques en immunohistochimie et d'anomalies chromosomiques.

La prise en charge du mélanome de l'enfant est mal codifiée mais établie en extrapolant les données de l'adulte. Elle repose essentiellement sur l'exérèse chirurgicale et la technique du ganglion sentinelle lorsque l'indice de Breslow est  $\geq 0,8$  mm. Il n'y a pas de prise en charge adjuvante clairement validée. Au stade métastatique, les thérapies ciblées et l'immunothérapie pourront être proposées [16].

Concernant les autres tumeurs solides, nous ne présentons ici que les diagnostics les plus fréquents bien que ceux-ci restent rares. La liste n'est pas exhaustive.

### 3. Métastases cutanées de neuroblastome

Le neuroblastome est la tumeur maligne solide extra-cérébrale la plus fréquente du jeune enfant. Il se développe à partir du système nerveux sympathique, principalement dans l'abdomen, parfois le long de la colonne vertébrale ou au niveau des glandes surrénales. Cette tumeur se caractérise par une extrême variabilité clinique et évolutive, allant de la régression spontanée sans traitement à la progression rapidement fatale. En période néonatale, le neuroblastome peut être révélé par des métastases cutanées. Les lésions cutanées sont dures, mobiles, violacées, avec un halo de vasoconstriction périphérique très évocateur. Leur palpation peut entraîner la libération de catécholamines avec blanchiment de la lésion et risque de poussée hypertensive.

Cliniquement, ces lésions peuvent faire discuter un *blueberry muffin syndrome*,



Fig. 6 : Tumeur rhabdoïde chez un nourrisson de 1 mois.

des métastases de rhabdomyosarcome, des localisations cutanées de leucémie ou une myofibromatose infantile dans une forme multiple. Toutefois, le halo de vasoconstriction après palpation est très évocateur de la maladie.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du taux élevé des métabolites des catécholamines urinaires et sur l'imagerie de la tumeur primitive par échographie et scanner ou IRM. La scintigraphie au métaio-dobenzylguanidine (MIBG) et le bilan médullaire sont utiles pour la recherche de métastases. La biopsie tumorale confirme le diagnostic, permet la classification histologique et la recherche d'une amplification de *MYCN* qui est un facteur de mauvais pronostic.

### 4. Tumeurs rhabdoïdes

Les tumeurs rhabdoïdes malignes sont des tumeurs agressives qui affectent les tissus mous, les reins ou le système nerveux central et touchent le plus souvent les jeunes enfants de moins de 3 ans avec parfois des formes néonatales. Elles prennent le nom de tumeurs rhabdoïdes térétoïdes atypiques (ATRT) lorsqu'elles affectent le système nerveux central. Une localisation primitive (fig. 6) ou des localisations secondaires pourront être

diagnostiquées à l'examen dermatologique. La lésion est alors ferme, de croissance rapide le plus souvent, mais il faut savoir évoquer le diagnostic de tumeur rhabdoïde devant des présentations cliniques variées : plaques érythémateuses rugueuses, parfois papillomateuses, ou évocatrices d'hamartome avec présence de nodules.

L'histologie de ces lésions peut être caractéristique de la tumeur rhabdoïde, mais parfois le diagnostic histologique est plus difficile avec des aspects d'hamartomes neurovasculaires ou un aspect indéterminé. La recherche d'une perte d'expression d'INI1 en immunohistochimie sera un élément d'orientation déterminant pour le diagnostic de tumeur rhabdoïde [17].

### 5. Fibrosarcome infantile

Il s'agit de la tumeur la plus fréquente des sarcomes hors rhabdomyosarcomes, bien qu'elle reste rare (5/1 000 000). Le pronostic est plutôt favorable [18]. Elle survient le plus souvent sur les membres et le tronc, et touche des enfants jeunes, généralement avant 2 ans. Elle se manifeste comme un nodule des tissus mous de croissance rapide. Sur le plan moléculaire, cette tumeur est associée à des

## Le dossier – Tumeurs cutanées de l'enfant

anomalies de fusion dans les gènes *NTRK* avec pour conséquence une activation des protéines de fusion TRK. La thérapie ciblée serait prometteuse (larotrectinib) [19].

### 6. Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Il s'agit d'un sarcome cutané de bas grade de malignité caractérisé par la fréquence élevée des récidives locales, sans métastases ganglionnaires ou viscérales. Des formes congénitales sont possibles. La lésion peut rester longtemps asymptomatique, mais elle peut aussi devenir douloureuse.

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (ou *dermatofibrosarcoma protuberans*, DFSP) est classé dans les sarcomes des tissus mous hors rhabdomyosarcomes. Son incidence est estimée à 1 sur 1 million chez les moins de 20 ans. Cette tumeur est caractérisée par la présence d'un transcrite de fusion COL1A1-PDGFB. Au départ, elle peut faire évoquer un angiome en touffes ou une myofibromatose.

Dans une cohorte européenne de 2005 à 2015, 65 enfants atteints de DFSP étaient inclus, avec un âge médian au diagnostic de 6,9 ans, et 93 % des tumeurs avaient une taille < 5 cm. Après un suivi médian de 49 mois, tous les patients étaient en vie [20]. Un seul patient dans cette série était traité par imatinib.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BORIES N, THOMAS L, PHAN A *et al.* Lymphomatoid papulosis in childhood: six case reports and a literature review. *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 135:657-662.
2. MIQUEL J, FRAITAG S, HAMEL-TEILLAC D *et al.* Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol*, 2014;171:1138-1146.
3. POPE E, WEITZMAN S, NGAN B *et al.* Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg*, 2010;14:1-6.
4. BOULOS S, VAID R, ALADILY TN *et al.* Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: A case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71: 1117-1126.
5. HENG YK, KOH MJA, GIAM YC *et al.* Pediatric Mycosis Fungoides in Singapore: A Series of 46 Children. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:477-482.
6. HODAK E, AMITAY-LAISH I, FEINMESSER M *et al.* Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:993-1001.
7. VALENCIA OCAMPO OJ, JULIO L, ZAPATA V *et al.* Mycosis Fungoides in Children and Adolescents: A Series of 23 Cases. *Actas Dermosifiliogr*, 2020;111:149-156.
8. CROWLEY JJ, NIKKO A, VARGHESE A *et al.* Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J Am Acad Dermatol*, 1998;38(5 Pt 1): 696-701.
9. LAWS PM, SHEAR NH, POPE E. Childhood Mycosis Fungoides: Experience of 28 Patients and Response to Phototherapy. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:459-464.
10. FENG S, HAN L, YUE M *et al.* Frequency detection of BRAF V600E mutation in a cohort of pediatric langerhans cell histiocytosis patients by next-generation sequencing. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16:272.
11. STEFANAKI C, CHARDALIAS L, SOURA E *et al.* Paediatric melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1604-1615.
12. RÉGUERRE Y, VITTAZ M, ORBACH D *et al.* Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. *Pediatr Blood Cancer*, 2016;63:1922-1927.
13. KINSLER V, O'HARE P, BULSTRODE N *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2017;176:1131-1143.
14. VOURC'H-JOURDAIN M, MARTIN L, BARBAROT S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68:493-498.e14.
15. CORDORO KM, GUPTA D, FRIEDEN IJ *et al.* Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:913-925.
16. ORBACH D, FERRARI A, SCHNEIDER DT *et al.* The European Paediatric Rare Tumours Network - European Registry (PARTNER) project for very rare tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2021;68 Suppl 4:e29072.
17. LUU M, HALBERT A, YAN A *et al.* Cutaneous manifestations of congenital malignant rhabdoid tumor: Unusual papillomatous plaques and other skin presentations. *Pediatr Dermatol*, 2020; 37:645-650.
18. RENZI S, CULLINAN N, COHEN-GOGO S *et al.* Non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas diagnosed in patients at a young age. An overview of clinical, pathological, and molecular findings. *Pediatr Blood Cancer*, 2021;68:e29022.
19. CALDWELL KJ, DE LA CUESTA E, MORIN C *et al.* A newborn with a large NTRK fusion positive infantile fibrosarcoma successfully treated with larotrectinib. *Pediatr Blood Cancer*, 2020;67:e28330.
20. BRENNAN B, ZANETTI I, DE SALVO GL *et al.* Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer*, 2020;67:e28351.

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