Carcinome rénal à stroma léiomyomateux avec métaplasie osseuse chez un patient porteur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville

Camille Gandon, Marjorie Gournay, Frederic Dugay, Karim Bensalah, Romain Mathieu, Gregory Verhoest, Benoit Peyronnet, Marc-Antoine Belaud-Rotureau, Nathalie Rioux-Leclercq, Solene-Florence Kammerer-Jacquet

▶ **To cite this version:**

Camille Gandon, Marjorie Gournay, Frederic Dugay, Karim Bensalah, Romain Mathieu, et al.. Carcinome rénal à stroma léiomyomateux avec métaplasie osseuse chez un patient porteur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville. Annales de Pathologie, 2021, 41 (6), pp.557-560. 10.1016/j.annpat.2021.06.005 . hal-03476803

HAL Id: hal-03476803
https://hal.science/hal-03476803

Submitted on 5 Jan 2024

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

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0242649821001668
Manuscript_da36257ecd31960dbf5b3280b51500e5

CAS ANATOMOCLINIQUE

Carcinome rénal à stroma léiomyomateux avec métaplasie osseuse chez un patient porteur d'une sclérose tubéreuse de Bourneville

Renal carcinoma with leiomyomatous stroma and osseous metaplasia from a patient diagnosed with a tuberous sclerosis complex

Camille Gandon [a*], Marjorie Gournay [a*], Frédéric Dugay [b], Karim Bensalah [c], Romain Mathieu [c], Grégory Verhoest [c], Benoît Peyronnet [c], Marc-Antoine Belaud-Rotureau [b], Nathalie Rioux-Leclercq [a], Solène-Florence Kammerer-Jacquet [a]

[a] Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes
[b] Service de Cytogénétique, Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes
[c] Service d'Urologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes
[*] Auteur correspondant. Adresse e-mail : camille.gandon@chu-rennes.fr

Résumé Le carcinome rénal à stroma leiomyomateux (CRSL) est une entité histopathologique rare et encore peu décrite. Nous rapportons ici un cas unique présentant des zones en métaplasie osseuse, survenu chez un homme de 31 ans récemment diagnostiqué d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) avec mutation *TSC2*. Une néphrectomie partielle a été réalisée. Microscopiquement, la composante épithéliale est d'architecture papillaire et alvéolaire, avec des cellules au cytoplasme clair à éosinophile, et des noyaux en position basale. Elle est entourée d'un abondant stroma musculaire lisse avec une métaplasie osseuse focale. Les cellules tumorales expriment l'anhydrase carbonique (CAIX), les cytokératines CK7 et CK20, et le CD10, sans expression de TFE3. Cette entité émergente a la particularité d'être fortement associée à la STB, justifiant son dépistage.

Mots clés : carcinome à cellules rénales ; stroma léiomyomateux ; métaplasie osseuse ; sclérose tubéreuse ; mutation *TSC2*

Summary Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma is a rare and poorly described histopathological entity. Here we report a unique case with osseous metaplasia, in a 31-year-old man recently diagnosed with a tuberous sclerosis complex (*TSC2* gene mutation). Partial nephrectomy was performed. Histologically, the epithelial component was made up of papillary and alveolar structures with clear to eosinophilic cytoplasm, and basally located nuclei. The cells are surrounded by an abundant smooth muscle stroma with focally osseous metaplasia. The tumor was positive for carbonic anhydrase IX, cytokeratin 7, cytokeratin 20, and CD10, and negative for TFE3. This emerging entity is highly correlated to tuberous sclerosis complex, which justifies a screening for the syndrome when this diagnosis is made.

Key words: renal cell carcinoma; leiomyomatous stroma; osseous metaplasia; tuberous sclerosis; *TSC2* gene mutation

© 2021 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Observation

Il s'agit d'un homme de 31 ans, sans antécédent particulier hormis des migraines ophtalmiques, et ne prenant aucun traitement. Son histoire clinique commence avec la découverte de lésions intracardiaques in utero chez son enfant, qui a été opéré à une semaine de vie. Les lésions ont par la suite été identifiées comme étant des rhabdomyomes intracardiaques, faisant évoquer une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez cet enfant. Les deux parents ont également été testés, et la mutation *TSC2* a été retrouvée chez notre patient ainsi que chez son père ; une forme familiale de STB est diagnostiquée.

Un bilan complet de la STB est réalisé chez ce patient asymptomatique, dont l'état général est conservé. Il retrouve un certain nombre de critères majeurs, notamment des tâches achromiques mais aussi des tubers et anomalies linéaires de la substance blanche. Une bicuspidie de valve aortique est découverte par échographie cardiaque. Enfin, l'échographie des voies urinaires retrouve au niveau du rein droit une masse tissulaire, hétérogène, présentant des calcifications et des kystes, soulevant la question d'un angiomyolipome au vu du contexte, malgré l'absence de composante graisseuse. Un scanner abdominal est alors réalisé, mettant ainsi en évidence une masse intra rénale droite hétérogène, mesurant 6 cm, totalement endophytique, mal limitée, située au niveau médio-rénal postérieur droit, plongeant dans le hile et venant au contact de la veine rénale. Il n'y a pas de thrombose de la veine rénale. On note également des kystes du rein gauche d'allure simple. Le bilan d'extension est négatif. Une biopsie de la masse apportera un premier résultat histologique en faveur d'un carcinome rénal à stroma léiomyomateux (CRSL). Une néphrectomie partielle par voie ouverte est préférée à une néphrectomie totale devant le risque de tumeur controlatérale et malgré le volume important de la tumeur. Il n'y aura pas de complications post opératoires immédiates, mais le patient sera hospitalisé une semaine après l'opération pour l'embolisation d'un faux anévrysme. Les suites seront ensuite simples.

A l'examen macroscopique, le prélèvement mesure 10 x 5 x 4,5 cm et comporte une tumeur de couleur blanchâtre, homogène avec quelques remaniements hémorragiques, mesurant 4 x 4 x 6 cm. Microscopiquement, la tumeur est d'architecture papillaire et alvéolaire. Les cellules tumorales ont majoritairement un cytoplasme clarifié, parfois éosinophile (Figure 1). Les noyaux restent en position basale, et présentent des nucléoles bien visibles au grossissement x 20, classé équivalent grade nucléolaire 2 selon la Société Internationale de Pathologie Urologique (ISUP). Le stroma comporte une prolifération de cellules musculaires lisses, avec focalement la présence de métaplasie osseuse (Figure 2). Il existe également des remaniements hémorragiques, sans nécrose tumorale identifiée. Il n'est pas observé de composante sarcomatoïde ou rhabdoïde. La marge chirurgicale est de 0,4 cm. La tumeur est donc classée pT1b R0. L'étude en immunohistochimie montre des cellules épithéliales tumorales positives pour la cytokératine 7 (Figure 3) et l'anhydrase carbonique (CA IX) (marquage en cadre) de manière intense et diffuse. L'expression de CD10 est également retrouvée de façon diffuse. La cytokératine 20 est marquée de manière plus faible et focale. Il n'est pas observé d'expression de TFE3 ni de P504S.

Discussion

Le CRSL est une entité émergente de carcinome rénal, initialement décrite par Canzonieri en 1993 [1], suivi par d'autres investigateurs, et ce sous des nomenclatures différentes : « renal angiomatous tumour-like » [2] et « TSC associated papillary RCC » [3]. L'âge moyen de survenue est jeune (de 30 à 52 ans selon les études) et il semble exister une légère prédominance féminine [3-5]. Il est fréquemment associé à la STB : dans l'étude de Verkarre et al. en 2014, 8 patients étaient atteints, parmi les 17 cas de CRSL décrits. L'évolution est généralement indolente, avec à notre connaissance seulement 4 cas de métastases ganglionnaires locorégionales [2,5], sans récidive locale ni métastatique à distance [6]. Sur le plan histologique, ces tumeurs montrent une architecture alvéolaire ou papillaire avec des cellules tumorales à cytoplasme habituellement clair, avec des atypies cyto-nucléaires modérées et un noyau hyperchromatique [7]. Le stroma est formé d'épais faisceaux de muscle lisse dont la nature est réactionnelle et non tumorale, et qui dérivent possiblement de structure vasculaire [8]. L'étude en immunohistochimie retrouve généralement une positivité diffuse de CK7, CD10 et CAIX [5]. Notre cas a la particularité de présenter au niveau du stroma une métaplasie osseuse, jusque-là jamais décrite dans cette entité.

Les principaux diagnostics différentiels du CRSL sont le carcinome rénal à cellules claires, le carcinome avec mutation *ELOC (TCEB1)*, le carcinome papillaire à cellules claires et le carcinome à translocation *TFE3*. Les carcinomes rénaux à cellules claires peuvent présenter un stroma léiomyomateux ; ils se distinguent cependant des CRSL par une expression de CK7 qui lorsqu'elle est présente est moins diffuse, et par la présence fréquente d'une altération de *VHL*. Le carcinome rénal avec mutation *ELOC (TCEB1)* est une entité récente et plus rare qui présente fréquemment un stroma léiomyomateux et est associée à une monosomie 8 [9]. Le carcinome papillaire à cellules claires peut aussi comporter du muscle lisse dans son stroma ; cependant sa morphologie, avec des noyaux en position apicale et un cytoplasme clair, et l'expression basolatérale de CAIX le séparent du CRSL. On évoque également le carcinome à translocation *TFE3*, qui peut être réfuté par l'absence d'expression de *TFE3* en immunohistochimie.

La STB est une maladie autosomique dominante, principalement caractérisée par le développement de lésions hamartomateuses multiples qui peuvent toucher différents organes. Elle est due à des mutations sur l'un ou l'autre des deux gènes suivants : le gène *TSC1* (chromosome 9) et le gène *TSC2* (chromosome 16) codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine, qui régulent la prolifération cellulaire et la voie mTOR. Ces deux gènes sont suppresseurs de tumeurs. L'atteinte prédominante est neurologique, mais l'atteinte rénale est également fréquente avec principalement des angiomyolipomes (80%) et de rares carcinomes, avec un taux de cancer allant jusqu'à 4,2%. [10,11]. Une étude par Bah et al montre qu'une altération de la voie mTOR est retrouvée dans les CRSL de patients atteints de STB favorisée par la présence d'une mutation germinale de *TSC2* [12]. De manière intéressante, des mutations de *TSC1/TSC2, MTOR* et/ou *ELOC (TCEB1)* ont été décrites récemment dans les formes sporadiques de CRSL, soulignant le rôle déterminant de mTOR dans l'oncogenèse [4].

En conclusion, le CRSL est une tumeur rénale émergente dont la particularité est d'être fortement associée à la STB, justifiant son dépistage chez un patient présentant cette entité.

Références des figures

Figure 1. Territoire papillaire avec cellules au cytoplasme clair et éosinophile (coloration HES ; grossissement x 20). *Papillary architecture with cells showing a clear and eosinophilic cytoplasm (HES stained images; x20 magnification).*

Figure 2. Juxtaposition de la composante carcinomateuse, du stroma léiomyomateux et de la metaplasia osseuse (coloration HES ; grossissement x 20). *Juxtaposition of carcinomatous component, leiomyomatous stroma and osseous metaplasia (HES stained images ; x20 magnification).*

Figure 3. Positivité diffuse, cytoplasmique et membranaire, des cellules tumorales pour la CK7. (grossissement x 10). *Diffuse cytoplasmic and membranous immunoreactivity for CK7 (x10 magnification).*

Déclaration de liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Bibliographie

[1] Canzonieri V, Volpe R, Gloghinia A, et al. Mixed renal tumor with carcinomatous and fibroleiomyomatous components, associated with angiomyolipoma in the same kidney. Pathol Res Practs 1993;189:951-959.

[2] Guo J, Tretiakova MS, Troxell ML, et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: a clinicopathologic study of 57 separate carcinomas in 18 patients. Am J Surg Pathol. 2014;38(11):1457-1467.

[3] Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. Am J Surg Pathol. 2014;38(7):895-909.

[4] Shah RB, Stohr BA, Tu ZJ, et al. "Renal Cell Carcinoma With Leiomyomatous Stroma" Harbor Somatic Mutations of TSC1, TSC2, MTOR, and/or ELOC (TCEB1): Clinicopathologic and Molecular Characterization of 18 Sporadic Tumors Supports a Distinct Entity. Am J Surg Pathol. 2020;44(5):571-581.

[5] Verkarre V, Leroy X, Sibony M et al. Étude anatomo-clinique rétrospective d'une série de 17 cas de carcinomes rénaux à stroma leiomyomateux identifiant une association forte avec la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Prog Urol. 2014;24(13):835-6.

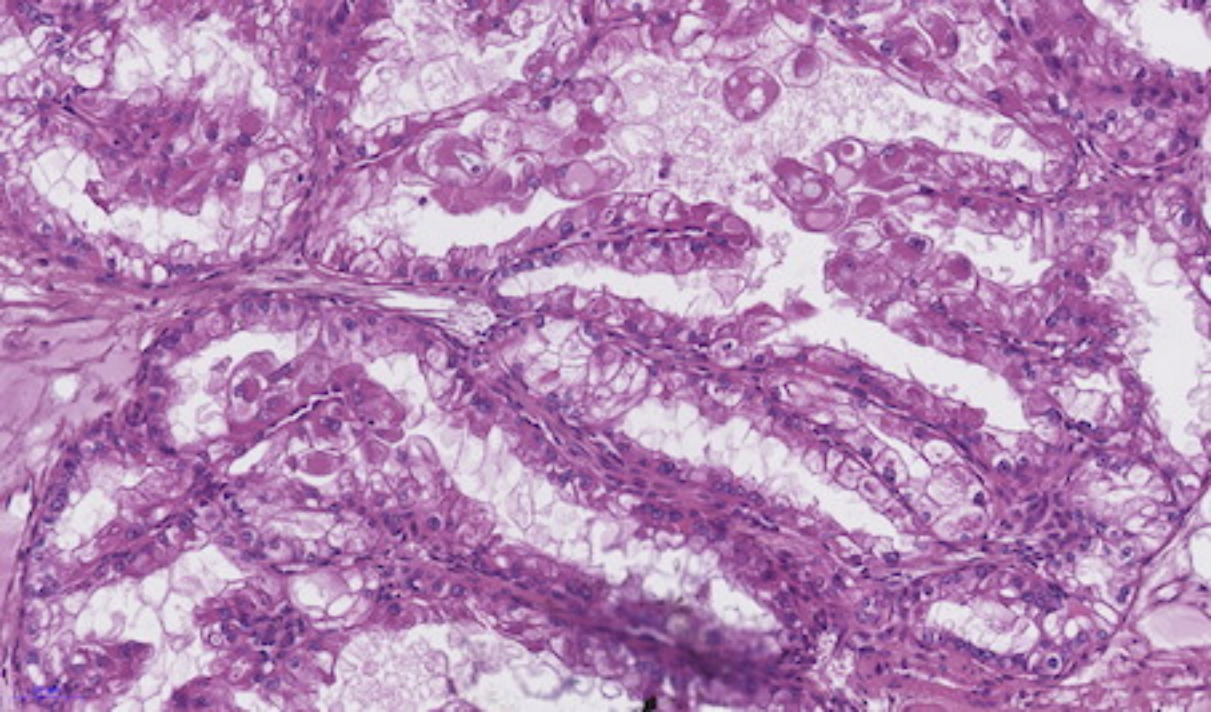
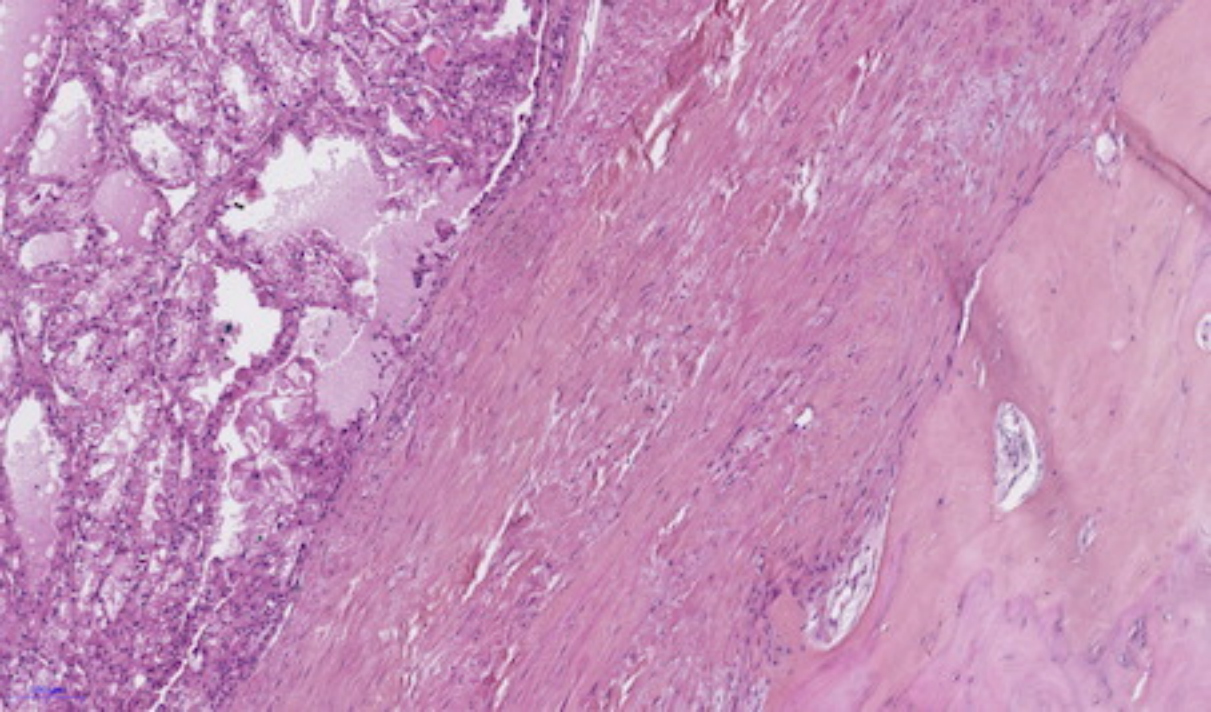
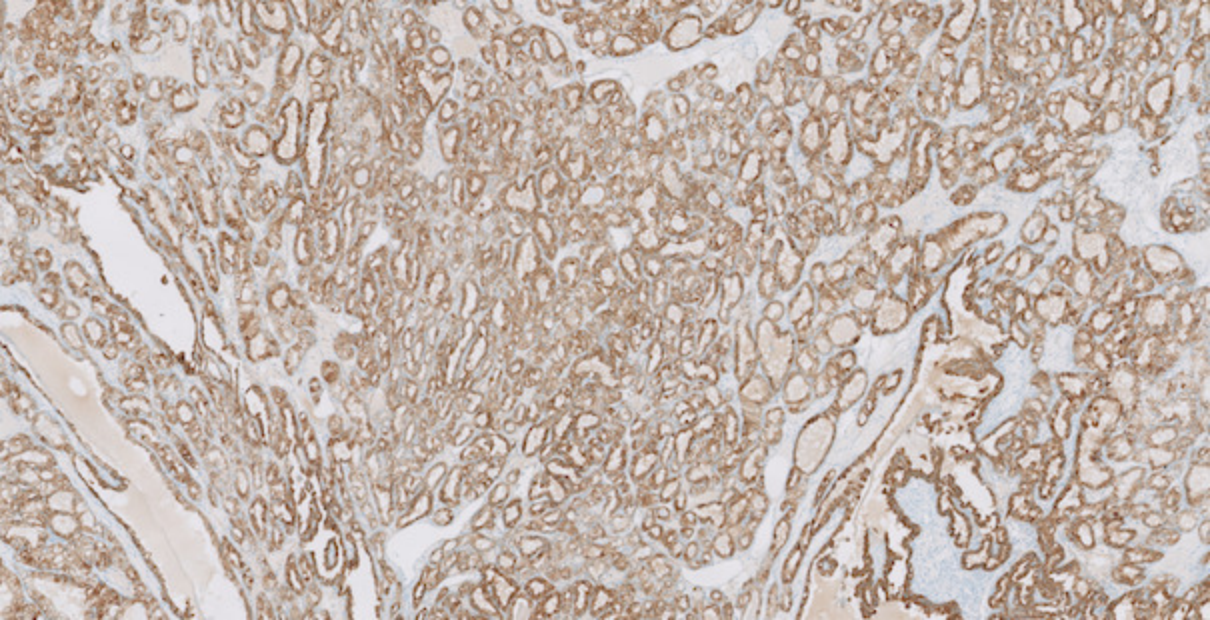
[6] Gournay M, Dugay F, Belaud-Rotureau MA, et al. Renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma in tuberous sclerosis complex: a distinct entity [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. Virchows Arch. 2020;10.1007/s00428-020-02910-9.

[7] Hes O, Compérat EM, Rioux-Leclercq N. Clear cell papillary renal cell carcinoma, renal angiomyoadenomatous tumor, and renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma relationship of 3 types of renal tumors: a review. Ann Diagn Pathol. 2016;21:59-64.

[8] Petersson F, Branzovsky J, Martinek P, et al. The leiomyomatous stroma in renal cell carcinomas is polyclonal and not part of the neoplastic process. Virchows Arch. 2014;465(1):89-96.

[9] Hakimi AA, Tickoo SK, Jacobsen A, et al. TCEB1-mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. Mod Pathol. 2015;28(6):845-853.

[10] Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int 2006;70:1777—82.

[11] Verkarre V, Morini A, Denize T, Ferlicot S, Richard S. Les cancers du rein héréditaires vus par le pathologiste en 2020 [Hereditary kidney cancers: The pathologist's view in 2020]. Ann Pathol. 2020;40(2):148-167.

[12] Bah I, Fahiminiya S, Bégin LR, et al. Atypical tuberous sclerosis complex presenting as familial renal cell carcinoma with leiomyomatous stroma. J Pathol Clin Res. 2018;4(3):167-174.