



**HAL**  
open science

# Prédisposition héréditaire aux tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique

Baptiste Sourty, Audrey Rousseau

► **To cite this version:**

Baptiste Sourty, Audrey Rousseau. Prédisposition héréditaire aux tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.168 - 179. 10.1016/j.annpat.2020.02.019 . hal-03490420

**HAL Id: hal-03490420**

**<https://hal.science/hal-03490420>**

Submitted on 22 Aug 2022

**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

## **Prédisposition héréditaire aux tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique**

### **Hereditary predisposition to tumors of the central and peripheral nervous systems**

Baptiste Sourty<sup>1</sup>, Audrey Rousseau<sup>1,2\*</sup>

#### **Affiliations**

<sup>1</sup> Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49100, Angers, France.

<sup>2</sup> CRCINA, Université de Nantes, Université d'Angers, Angers, 49100 Angers, France.

\* Auteur correspondant : Audrey Rousseau

Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49100, Angers, France.

Numéro de téléphone : 02-41-35-37-39

Numéro de fax : 02-41-35-53-25

Adresse e-mail : [aurousseau@chu-angers.fr](mailto:aurousseau@chu-angers.fr)

## Résumé

Certaines tumeurs du système nerveux central et périphérique peuvent être associées à un syndrome de prédisposition au cancer, qui peut être héréditaire ou survenir *de novo*. Ces tumeurs sont souvent multiples et d'apparition précoce. Les patients atteints d'une neurofibromatose de type 1 développent des neurofibromes multiples, notamment plexiformes (avec un risque de transformation en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques), et des astrocytomes pilocytiques des voies optiques. La neurofibromatose de type 2 se caractérise par l'apparition de schwannomes multiples (tout particulièrement vestibulaires bilatéraux), de méningiomes et d'épendymomes. Le syndrome de Li-Fraumeni, lié à une mutation germinale du gène TP53, est associé à la survenue de tumeurs des plexus choroïdes (carcinomes), de médulloblastomes et d'astrocytomes diffus. Les hémangioblastomes multiples sont caractéristiques du syndrome de von Hippel-Lindau et les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes sont pathognomoniques de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Les gangliocytomes cérébelleux dysplasiques de l'adulte surviennent dans le cadre d'un syndrome de Cowden. Le syndrome de Turcot comprend, entre autres, le syndrome de déficience constitutionnelle en protéines de réparation de l'ADN qui est associé à des glioblastomes à cellules géantes. Le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes (mutation du gène SMARCB1/INI1) est associé aux tumeurs tératoïdes rhabdoïdes atypiques. Les tumeurs des syndromes de prédisposition au cancer se développent selon des voies d'oncogenèse spécifiques et peuvent présenter des particularités histopathologiques et immunohistochimiques permettant au pathologiste de suspecter de tels syndromes familiaux. L'identification d'un syndrome de prédisposition au cancer a des implications majeures pour le patient et sa famille (suivi, dépistage, conseil génétique).

**Mots-clés** : syndrome de prédisposition au cancer, tumeur, système nerveux central, système nerveux périphérique, mutation germinale, neurofibromatose, syndrome de Li-Fraumeni

## **Abstract**

Some tumors of the central and peripheral nervous system may be associated with a cancer predisposition syndrome, either hereditary or occurring *de novo*. Such a syndrome is usually associated with multiple tumors occurring early in life. Patients with neurofibromatosis type 1 present with multiple neurofibromas, especially of the plexiform type (which may transform into malignant peripheral nerve sheath tumor), and pilocytic astrocytomas of the optic pathways. Neurofibromatosis type 2 patients present with multiple schwannomas (typically bilateral vestibular schwannomas), meningiomas, and ependymomas. Li-Fraumeni syndrome (germline TP53 mutation) is associated with choroid plexus tumors (carcinomas), medulloblastomas, and diffuse astrocytomas. Multiple hemangioblastomas are characteristic of von Hippel-Lindau syndrome while subependymal giant cell astrocytomas are pathognomonic of Tuberous Sclerosis Complex. Dysplastic cerebellar gangliocytomas of adult patients occur in Cowden syndrome. Turcot syndrome overlaps with constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD), which is associated with giant cell glioblastomas. Rhabdoid tumor predisposition syndrome (germline mutation of SMARCB1/INI1) is associated with atypical teratoid/rhabdoid tumors. Tumors arising in the setting of a cancer predisposition syndrome develop along specific genetic pathways. Some histopathological and immunohistochemical characteristics of these tumors may point toward such a syndrome. The diagnosis of a cancer predisposition syndrome is of tremendous importance to the patients and their families who require genetic counseling and long-term follow-up.

**Keywords:** cancer predisposition syndrome, tumor, central nervous system, peripheral nervous system, germline mutation, neurofibromatosis, Li-Fraumeni syndrome



## Introduction

La plupart des tumeurs des systèmes nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) surviennent de façon sporadique. Certaines sont associées à un syndrome de prédisposition au cancer secondaire à une mutation germinale inactivatrice d'un gène suppresseur de tumeur. Cette mutation peut être héréditaire ou survenir *de novo* [1]. Plusieurs syndromes de prédisposition au cancer appartiennent au groupe des phacomatoses, maladies caractérisées par des anomalies de développement de tissus dérivant de l'ectoderme, à l'origine de tumeurs cutanées, oculaires, et nerveuses. Les phacomatoses associées à la survenue de tumeurs du SNC et SNP sont la neurofibromatose de type 1 (NF1), la neurofibromatose de type 2 (NF2), la sclérose tubéreuse de Bourneville et la maladie de von Hippel-Lindau [2]. D'autres syndromes sont associés à un risque accru de survenue de tumeurs du SNC et SNP et de tumeurs ubiquitaires dans l'organisme, tels que les syndromes de Li-Fraumeni, Cowden, Turcot, le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes, le syndrome des carcinomes basocellulaires naevoïdes, et le syndrome DICER1. La schwannomatose est associée à la survenue de tumeurs exclusivement localisées au SNC et SNP.

Les tumeurs du SNC et SNP décrites dans cette revue sont associées de façon très variable aux syndromes de prédisposition au cancer [3]. Certaines ne se rencontrent qu'en association avec un syndrome de prédisposition, tels que les gangliocytomes dysplasiques du cervelet (maladie de Lhermitte-Duclos) dans le syndrome de Cowden. D'autres tumeurs devront faire évoquer un syndrome de prédisposition au cancer en cas de survenue à un âge précoce ou de siège bilatéral ou multiple (schwannomes vestibulaires bilatéraux dans la NF2). Enfin, certaines tumeurs ne constituent qu'un critère diagnostique (majeur ou mineur) parmi d'autres d'un syndrome de prédisposition.

Savoir évoquer un syndrome de prédisposition au cancer peut représenter un réel défi pour le pathologiste. Cette revue abordera les caractéristiques des tumeurs associées aux syndromes de prédisposition, notamment leurs particularités histopathologiques, immunohistochimiques (IHC), et moléculaires permettant de suspecter une mutation germinale sous-jacente (Tableau). L'enjeu réside en une prise en charge adaptée du patient et de sa famille (consultation d'oncogénétique, suivi au long court, dépistage). Cette revue générale ne reprendra pas en détail les éléments

diagnostiques communs entre forme héréditaire et forme sporadique.

### **Neurofibromatose de type 1**

La NF1 est une maladie autosomique dominante affectant environ 1 individu sur 3000 [4]. Il s'agit du syndrome de prédisposition au cancer le plus fréquent. La NF1 est caractérisée par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur NF1 (chromosome (chr) 17q11.2) codant pour la neurofibromine. La moitié des patients ont une mutation *de novo*, sporadique. Plus de 2600 variants pathogènes du gène NF1 ont été décrits, 80% d'entre eux aboutissant à une protéine tronquée ou à l'absence de protéine [5]. Une perte de la neurofibromine entraîne une activation de l'oncoprotéine RAS et donc une activation de la voie des MAP Kinases. La pénétrance de la NF1 est de 100% mais le phénotype de la maladie est très hétérogène (absence de corrélation génotype-phénotype). La NF1 peut toucher plusieurs organes, tout particulièrement le SNC et SNP, la peau, les yeux et les os [4]. La NF1 peut être diagnostiquée cliniquement devant la présence de deux ou plus des anomalies suivantes : la présence de plus de 6 taches café au lait, des lentigines axillaires et/ou inguinales, des nodules de Lisch de l'iris, des lésions caractéristiques des os (dysplasie du sphénoïde, anomalies de la corticale des os longs), un gliome des voies optiques, des neurofibromes cutanés ou des nerfs profonds et un parent du premier degré porteur d'une NF1 [6]. Les neurofibromes et les astrocytomes pilocytiques sont les tumeurs du système nerveux les plus fréquentes dans la NF1.

### **Neurofibromes et tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques**

Les neurofibromes (grade I de l'OMS) sont les tumeurs les plus fréquemment rencontrées dans la NF1. Les neurofibromes cutanés et les neurofibromes plexiformes sont caractéristiques de la maladie (99% et 40% des patients, respectivement). Les neurofibromes plexiformes entraînent un élargissement diffus des troncs nerveux et de leurs branches, et sont quasi pathognomoniques de la NF1 (Fig.1). Ils peuvent se développer très tôt, vers l'âge d'un ou deux ans [7] et causer un préjudice esthétique lorsqu'ils sont très étendus. Leur risque de transformation en tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (ou MPNST pour *malignant peripheral nerve sheath tumor*) est de 10% [4]. Les patients atteints d'une NF1 ont un risque de développer une MPNST au cours de leur vie de 8-13% [8] contre 0,001% pour la population générale. La moitié des MPNST

sont diagnostiquées chez des patients atteints de NF1 [9]. Dans cette dernière, les MPNST se développent souvent à partir de neurofibromes préexistants (contrairement aux formes sporadiques). Elles surviennent à un âge plus précoce, peuvent être multiples et sont de plus mauvais pronostic [4, 10]. Le taux de survie globale à 5 ans est de 20 à 50%. Les MPNST sont responsables de presque 45% des décès par cancer chez les patients atteints d'une NF1 [11]. Sur le plan microscopique, ces tumeurs sont le plus souvent de haut grade. Elles peuvent présenter une différenciation divergente, notamment rhabdomyoblastique (tumeur de Triton maligne) (Fig.2) ou glandulaire (MPNST glandulaire). Les tumeurs de Triton malignes sont associées à la NF1 dans 60% des cas [4]. Sur le plan IHC, la perte complète de l'expression de la forme triméthylée de l'histone H3 (H3K27me3) est caractéristique des MPNST. Néanmoins, cette perte n'est pas spécifique de la NF1 [12, 13].

Les neurofibromes et les MPNST de haut grade représentent les deux extrêmes du spectre dans la NF1 mais des formes intermédiaires existent. La cellularité peut être augmentée dans certains neurofibromes (« neurofibromes cellulaires »). Des territoires nodulaires bien limités ressemblant à un schwannome sont décrits dans les neurofibromes de la NF1 [14]. Les dystrophies nucléaires (dégénératives) sont fréquentes dans les neurofibromes et ne doivent pas être confondues avec d'authentiques atypies cytonucléaires. Les noyaux peuvent être de taille augmentée, multiples ou « bizarres », de contours irréguliers, à la chromatine dense, inhomogène [14]. En revanche, la présence de noyaux atypiques associée à un index mitotique élevé (> 1 mitose/50 champs et < 3 mitoses/10 champs à fort grossissement (x400)), une cellularité augmentée, et une perte de l'architecture doit faire évoquer un neurofibrome atypique, voire une MPNST. La distinction entre les neurofibromes atypiques et les MPNST de bas grade n'est pas clairement définie. Le terme de « tumeur neurofibromateuse atypique de potentiel biologique incertain » a été proposé pour définir les tumeurs présentant au moins deux des quatre critères précédemment cités (atypies, index mitotique élevé, cellularité augmentée, perte de l'architecture) [14]. Ces tumeurs restent néanmoins associées à un faible risque de récurrence et une absence de métastase. Elles constituent des formes de transition entre les neurofibromes et les MPNST. A noter qu'une biopsie d'un volumineux neurofibrome plexiforme peut ne pas être représentative de la tumeur. Dans le cadre d'une NF1, il est donc conseillé de multiplier les biopsies d'une lésion

suspecte à l'imagerie. Sur le plan génétique, une perte du gène suppresseur de tumeur CDKN2A/B (chr 9p21.3) est l'une des premières étapes de la transformation maligne des neurofibromes [15].

### **Gliomes des voies optiques**

Les gliomes des voies optiques touchent 15 à 20% des patients atteints de NF1 et se développent principalement à partir du chiasma et des nerfs optiques [16]. L'atteinte des nerfs optiques est caractéristique de la NF1, alors qu'une localisation rétro-chiasmatique est plus fréquente dans les formes sporadiques [17]. Les gliomes des voies optiques, souvent bilatéraux, surviennent tôt dans l'enfance (âge moyen au diagnostic de 4,5 ans) [16]. Sur le plan histopathologique, la plupart des gliomes des voies optiques correspondent à des astrocytomes pilocytiques (grade I de l'OMS), qui sont les tumeurs du SNC les plus fréquentes dans la NF1. Ces néoplasies sont souvent d'évolution indolente, certaines pouvant régresser spontanément [18,19]. Elles présentent un meilleur pronostic que les astrocytomes pilocytiques sporadiques. A noter que ces derniers se développent typiquement dans le cervelet chez l'enfant et sont caractérisés sur le plan moléculaire par une fusion KIAA1549-BRAF, résultat d'une duplication en tandem en 7q34 [20]. Cette fusion, qui entraîne une activation de la voie des MAP Kinases (MAPK), n'est pas observée dans les astrocytomes pilocytiques de la NF1, dans laquelle la voie des MAPK est activée via l'inactivation du gène NF1 [21].

### **Autres tumeurs du SNC**

Les patients peuvent développer des gliomes du tronc cérébral, seconde localisation la plus fréquente après les voies optiques [16]. Ces gliomes correspondent le plus souvent à des astrocytomes pilocytiques de bon pronostic [22]. Les patients porteurs d'une NF1 ont également un risque plus élevé de développer des gliomes diffus et d'autres tumeurs plus rares du SNC, telles que des gangliogliomes ou des tumeurs ressemblant aux astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes, typiquement observés dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (voir ci-dessous). Certaines tumeurs (souvent gliales) sont difficiles à classer et grader selon les critères de l'OMS [23]. Les aspects histopathologiques inhabituels ne permettent pas de prédire le comportement biologique de ces lésions. A noter que les gliomes diffus développés dans le cadre

d'une NF1 ne présentent pas de mutation des gènes IDH1/2 (isocitrate déshydrogénase 1/2), celle-ci étant observée dans la grande majorité des gliomes diffus sporadiques du sujet jeune. Des mutations des gènes des histones H3 (H3F3A et HIST1H3B) ne sont pas non plus détectées dans les gliomes diffus de l'enfant survenant dans la NF1. Cependant, des mutations des gènes ATRX et TP53 et des délétions homozygotes du gène CDKN2A peuvent être identifiées dans les gliomes diffus de la NF1 comme dans les formes sporadiques [24].

#### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR SUR LA NF1**

- **Syndrome de prédisposition génétique le plus fréquent**
- **Tumeurs du SNP : Neurofibromes cutanés, neurofibromes plexiformes, MPNST**
- **Tumeurs du SNC : astrocytomes pilocytiques des voies optiques, astrocytomes de type sous-épendymaire à cellules géantes, gliomes diffus**
- **Activation de la voie des MAPK sans anomalie du gène BRAF (astrocytomes pilocytiques) ; pas de mutation IDH1/2 ou des gènes des histones H3 (gliome diffus)**

#### **Neurofibromatose de type 2**

La neurofibromatose de type 2 est une maladie autosomique dominante affectant environ 1 individu sur 30 000 [4]. Elle est caractérisée par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur NF2 (chr 22q12) codant pour la protéine merline. La moitié des cas sont sporadiques, se développant sans antécédents familiaux de NF2 (mutation germinale nouvellement acquise). Le diagnostic différentiel clinique avec une schwannomatose ou éventuellement une NF1 est parfois difficile, notamment dans les formes mosaïques. Les schwannomes et les méningiomes sont les deux tumeurs du système nerveux les plus fréquentes dans la NF2.

#### **Schwannomes**

Les schwannomes associés à la NF2 surviennent plus précocement que les schwannomes sporadiques, dès l'enfance ou chez l'adulte jeune. Les schwannomes vestibulaires sont les

tumeurs les plus fréquemment associées à la NF2 et touchent plus de 90 % des patients [25] ; ils se développent avant 40 ans. La présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux est pathognomonique de la NF2. Ils se présentent volontiers sous la forme de nombreuses lésions tumorales confluant en une masse multinodulaire (« en grappes »). Des « tumorlets » peuvent être présents le long des nerfs, notamment des racines dorsales. Des schwannomes non-vestibulaires se développent chez environ la moitié des patients atteints de NF2, alors qu'ils sont rares dans les cas sporadiques. Les nerfs crâniens les plus touchés sont les nerfs trijumeau (V) et oculo-moteur (VI) [26]. Des schwannomes plexiformes, envahissant plusieurs faisceaux nerveux, peuvent être observés dans la NF2 [27].

Sur le plan histopathologique, les schwannomes associés à la NF2 comportent une prédominance de secteurs fusocellulaires de type Antoni A par rapport aux secteurs lâches, microkystiques, de type Antoni B et présentent volontiers un index mitotique augmenté [28]. Les schwannomes associés à la NF2 infiltrent plus souvent les fibres nerveuses comparés aux schwannomes sporadiques [29]. Dans les schwannomes cutanés plexiformes, les cellules tumorales infiltrent le derme, notamment les structures annexielles. Comme dans les schwannomes sporadiques, il existe des parois vasculaires épaissies hyalinisées et des dystrophies nucléaires. En IHC, les cellules tumorales expriment la protéine S100 et SOX10 de façon intense et diffuse. La perte en mosaïque de l'expression de la protéine INI1/SMARCB1 est caractéristique de la NF2 et de la schwannomatose (voir ci-dessous) et ne s'observe pas dans les formes sporadiques [30]. Les schwannomes associés à la NF2 ne présentent pas de risque de transformation en MPNST mais présentent en revanche un risque de récurrence plus important que les schwannomes sporadiques [28].

## **Méningiomes**

Environ la moitié des patients atteints de NF2 développent des méningiomes ; la survenue de méningiomes multiples est caractéristique de la NF2 [31]. Ils surviennent à un âge plus précoce que les méningiomes sporadiques ; la survenue d'un méningiome chez un enfant doit faire rechercher une NF2 [32]. Les méningiomes peuvent être de localisation intra-crânienne ou spinale. La NF2 est également associée à la survenue de méningiomes des voies optiques (formes

sévères de la maladie) [33], ou de méningiomes intraventriculaires [4]. Tous les sous-types histopathologiques de méningiomes peuvent se rencontrer, mais les sous-types fibroblastique et transitionnel sont les plus fréquents [34], alors que le sous-type méningothélial prédomine dans les cas sporadiques. Les méningiomes associés à la NF2 présentent volontiers un index mitotique plus élevé que les formes sporadiques [34] ; néanmoins, la plupart répondent à un grade I de l'OMS.

### **Ependymomes**

Les épendymomes représentent la majorité des gliomes observés dans le cadre de la NF2. Ils peuvent atteindre jusqu'à 50% des patients porteurs d'une NF2 [28]. Ils sont le plus souvent intra-médullaires (cervicaux) et multiples [35] mais généralement asymptomatiques et de croissance lente [4].

### **Autres lésions du système nerveux**

La méningioangiomatose est une lésion corticale caractérisée par une prolifération en plaques de cellules méningothéliales et de cellules de type fibroblastique autour de petits vaisseaux. Cette lésion est parfois associée à un méningiome. Dans la NF2, les lésions peuvent être multiples mais sont souvent asymptomatiques [4]. Des hamartomes gliaux peuvent également se développer dans le cortex de patients atteints de NF2. Microscopiquement, il s'agit d'amas de cellules S100-positives, plus rarement GFAP-positives, renfermant des noyaux d'allure atypique de taille moyenne à grande. Ces hamartomes sont pathognomoniques de la NF2 [4].

#### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR SUR LA NF2**

- **Tumeurs du SNP : Schwannomes vestibulaires bilatéraux, schwannomes des racines dorsales, schwannomes cutanés (parfois plexiformes)**
- **Tumeurs du SNC : Méningiomes multiples, épendymomes intramédullaires**
- **Un méningiome chez un enfant doit faire rechercher une NF2**

## **Schwannomatose**

La schwannomatose est une maladie le plus souvent sporadique, parfois autosomique dominante, touchant environ 1 individu sur 40 000 à 80 000 [4]. Elle est presque aussi fréquente que la NF2. Seuls 10 à 15% des cas sont familiaux. La schwannomatose se caractérise par la survenue de multiples schwannomes (cutanés, spinaux, intracrâniens) et méningiomes (spinaux, intracrâniens). Malgré des similitudes cliniques avec la NF2, la schwannomatose est caractérisée par une mutation germinale du gène SMARCB1 (chr 22q11.23) 50% des schwannomatoses familiales [36]) ou LZTR1 (chr 22q11.21). Les mutations du gène NF2 sont fréquentes mais uniquement somatiques. Dans la schwannomatose, les mutations du gène SMARCB1 entraînent une expression en mosaïque de la protéine INI1, et non pas une perte d'expression complète comme observée dans les tumeurs rhabdoïdes (voir ci-dessous). L'absence d'autres manifestations associées à la NF1 ou la NF2, notamment l'absence de schwannomes vestibulaires bilatéraux, est nécessaire pour pouvoir retenir le diagnostic de schwannomatose.

## **Schwannomes**

Les schwannomes associés à la schwannomatose sont souvent douloureux. Ils sont principalement développés aux dépens de la moelle ou de nerfs périphériques [37]. A la différence de la NF2, les schwannomes associés à la schwannomatose ne sont pas rencontrés dans le derme [38]. Sur le plan histopathologique, ces schwannomes comportent volontiers un stroma myxoïde [36] et une infiltration des fibres nerveuses, posant la question du diagnostic différentiel avec un neurofibrome. En IHC, les schwannomes associés à la schwannomatose, comme ceux associés à la NF2 (voir ci-dessus), présentent une perte d'expression en mosaïque de la protéine INI1 [30]. Sur le plan génétique, ils sont associés à des mutations inactivatrices d'au moins deux gènes suppresseurs de tumeur, qui peuvent être favorisées par la perte d'hétérozygotie en 22q (les gènes NF2, LZTR1 et SMARCB1 étant tous situés en 22q) [38].

## **Méningiomes**

Les patients atteints d'une schwannomatose peuvent développer un ou plusieurs méningiomes, volontiers de la faux du cerveau. Le risque de développer une tumeur méningothéliale est de 5% [39].



## **Syndrome de Li-Fraumeni**

Le syndrome de Li-Fraumeni est caractérisé par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur TP53 (chr 17p13.1). Il touche environ un individu sur 5000 à un individu sur 20 000 et représenterait 17% des cas de cancers familiaux [4]. Il se manifeste par des tumeurs primitives se développant chez l'enfant et l'adulte jeune, tout particulièrement (par ordre décroissant de fréquence) des carcinomes mammaires, des sarcomes des tissus mous, des tumeurs cérébrales, des corticosurrénales malins et des ostéosarcomes. Des tumeurs du SNC surviennent chez 14% des individus atteints d'un syndrome de Li-Fraumeni [40]. Parmi les tumeurs du SNC, on peut observer des astrocytomes diffus, des médulloblastomes et des tumeurs des plexus choroïdes.

### **Astrocytomes diffus**

Les astrocytomes diffus, de grades II, III, ou IV (glioblastomes), sont les tumeurs cérébrales les plus fréquemment associées au syndrome de Li-Fraumeni. Les oligodendrogliomes sont en revanche très rares. Les gliomes diffus avec mutation des gènes IDH1/2 développés dans le cadre de ce syndrome présentent le plus souvent une mutation IDH1-R132C alors que celle-ci n'est détectée que dans moins de 5% des gliomes diffus IDH-mutés sporadiques (mutation IDH1-R132H dans > 90% des cas) [41]. La présence d'une telle mutation doit faire rechercher une mutation germinale de TP53. Dans les gliomes diffus associés au syndrome de Li-Fraumeni, la mutation de TP53 précède la mutation d'IDH1 contrairement à ce qui est observé dans les gliomes diffus sporadiques. La valeur pronostique d'une mutation IDH dans les astrocytomes diffus avec mutation germinale de TP53 reste à déterminer [42].

### **Médulloblastomes**

Les médulloblastomes sont des tumeurs embryonnaires (grade IV de l'OMS) développées aux dépens du cervelet et sont les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez l'enfant. La classification de l'OMS 2016 des tumeurs du SNC distingue quatre groupes moléculaires de médulloblastomes : le groupe WNT-activé, le groupe SHH-activé (lui-même subdivisé en deux sous-groupes, TP53-muté et TP53-non muté) et les groupes 3 et 4. Seuls 1% des médulloblastomes sont associés à une mutation de TP53. La présence d'une mutation germinale

de TP53 est très étroitement associée aux médulloblastomes du groupe SHH-activé [43]. Les médulloblastomes avec mutation de TP53 surviennent le plus souvent chez l'enfant (entre 3 et 18 ans) et rarement chez le nourrisson ou l'adulte jeune. Une mutation germinale de TP53 est associée à un pronostic sombre, avec une survie globale à 5 ans de 27% [43]. Les médulloblastomes SHH-activés TP53-mutés ont le pronostic le plus péjoratif parmi tous les médulloblastomes. Un tel diagnostic doit faire rechercher un syndrome de Li-Fraumeni.

Sur le plan histopathologique, il s'agit le plus souvent de médulloblastomes à grandes cellules/anaplasiques. Ces derniers se caractérisent par la présence d'un pléomorphisme nucléaire marqué, de nucléoles proéminents, et de très nombreuses mitoses et corps apoptotiques [4].

### **Tumeurs des plexus choroïdes**

Les tumeurs des plexus choroïdes représentent moins de 1% des tumeurs cérébrales primitives, mais représentent environ 20% des tumeurs chez l'enfant de moins de 2 ans [44]. On distingue les papillomes des plexus choroïdes (grade I de l'OMS), les papillomes atypiques (grade II) et les carcinomes des plexus choroïdes (grade III). Les papillomes et les papillomes atypiques sont rarement associés à une mutation du gène TP53 contrairement aux carcinomes qui se développent dans le cadre d'un syndrome de Li-Fraumeni dans 40% des cas [45]. Tout diagnostic de carcinome des plexus choroïdes doit faire rechercher un tel syndrome [4] (Fig.3). En IHC, il existe une accumulation nucléaire de la protéine p53 (Fig.3). La présence d'une mutation du gène TP53 est associée à un plus mauvais pronostic [45].

#### **POINTS IMPORTANTS A RETENIR SUR LE SYNDROME DE LI-FRAUMENI**

- **Astrocytomes diffus IDH-mutés avec mutation IDH1-R132C**
- **Médulloblastomes SHH-activés TP53-mutés (à grandes cellules/anaplasiques), de pronostic sombre**
- **Carcinomes des plexus choroïdes p53-immunopositifs**

## Maladie de von Hippel-Lindau

La maladie de von Hippel-Lindau est une maladie autosomique dominante affectant environ un individu sur 36 000 [46]. Elle est caractérisée par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur VHL (chr 3p25-26). L'inactivation du gène par un second évènement somatique est à l'origine d'une accumulation du facteur de transcription HIF1A (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*), qui entraîne une augmentation du VEGF (*vascular endothelium growth factor*) et donc une riche vascularisation. Les tumeurs observées dans la maladie de von Hippel-Lindau comprennent des hémangioblastomes du SNC et de la rétine, des carcinomes à cellules claires et des kystes rénaux, des phéochromocytomes, des tumeurs neuro-endocrines et des kystes pancréatiques, et des tumeurs du sac endolymphatique.

**Des hémangioblastomes** (grade I de l'OMS) se développent chez environ 70 % des patients [47]. Environ 30% des hémangioblastomes apparaissent dans le cadre d'une maladie de von Hippel-Lindau. Ils sont le plus souvent de localisation cérébelleuse (80%) [48], mais peuvent également se développer dans le tronc cérébral, la moelle épinière, ou les racines nerveuses ; ils sont très rares à l'étage supra-tentorial [49]. Les hémangioblastomes sont volontiers multiples et surviennent chez des patients plus jeunes (31 vs 47 ans) que les formes sporadiques [50]. Dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau, un des diagnostics différentiels de l'hémangioblastome, notamment cérébelleux, est une métastase d'un carcinome du rein à cellules claires. Les cellules tumorales de l'hémangioblastome présentent des cytoplasmes clarifiés, microvacuolisés, et sont étroitement intriquées à de très nombreux capillaires. Des cas de métastase de carcinome rénal survenant dans un hémangioblastome ont été décrits [4].

## Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 individu sur 6 000 à 10 000 [4]. Il s'agit de la deuxième phacomatose la plus fréquente après la NF1. Cette maladie est caractérisée par des mutations germinales du gène TSC1 (*Tuberous sclerosis complex 1* ; chr 9p34), codant pour la protéine hamartine, ou TSC2 (chr 16p13.3), codant pour la protéine tubérine. Ces mutations entraînent une activation de la voie de signalisation mTOR (*mechanistic target of rapamycin*). 60% des cas sont sporadiques, résultant de

mutations *de novo*. Dans les formes familiales, la pénétrance de la maladie est élevée mais son expressivité est très variable. La sclérose tubéreuse de Bourneville se manifeste par le développement d'hamartomes et de tumeurs bénignes de localisation variée, principalement oculo-cérébrale (astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (voir ci-dessous), hamartomes rétiniens), cutanée (angiofibrome, peau de chagrin, taches dépigmentées), cardiaque (rhabdomyome), rénale (angiomyolipome, kystes rénaux multiples), pulmonaire (lymphangioliomyomatose) et digestive (polypes hamartomateux du rectum). Dans le SNC, la maladie se manifeste par des hamartomes corticaux (tubers), des hamartomes glioneuronaux sous-corticaux, des nodules gliaux sous-épendymaires et une tumeur caractéristique : l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ou SEGA pour *sub-ependymal giant cell astrocytoma*). Les hamartomes, les nodules et les SEGA représentent chacun un critère diagnostique majeur de la sclérose tubéreuse de Bourneville [51].

**Les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes** sont très fortement associés à (voire pathognomoniques de) la sclérose tubéreuse de Bourneville. 5 à 15% des patients atteints de cette dernière développent un SEGA. La survenue de SEGA en dehors de la sclérose tubéreuse de Bourneville est débattue [4]. Il s'agit de tumeurs bénignes, circonscrites, de croissance lente, répondant à un grade I de l'OMS. Les SEGA surviennent presque toujours avant 25 ans, âge limite de leur dépistage systématique [52]. Ils peuvent survenir chez le nourrisson voire en anténatal. Ils se développent le plus souvent dans la paroi des ventricules latéraux, à proximité des foramens de Monro. Ils peuvent être responsables d'hydrocéphalie obstructive. Les SEGA pourraient se développer à partir des nodules sous-épendymaires, avec lesquels ils partagent les mêmes aspects histopathologiques (notion de continuum). Les aspects microscopiques des SEGA sont très variables. Ils sont habituellement constitués d'astrocytes de grande taille d'allure ganglioïde, avec des noyaux excentrés vésiculeux au nucléole proéminent. Les cellules tumorales s'agencent en faisceaux, en amas ou en plages diffuses. Des dispositifs périvasculaires de type pseudo-rosettes sont fréquemment présents. Les cellules peuvent être polygonales avec un abondant cytoplasme éosinophile « glacé » de type gémistocytique ou allongées de petite taille sur une matrice fibrillaire (Fig.4). Il existe un important pléomorphisme ; des cellules tumorales plurinucléées sont fréquemment observées. Les vaisseaux présentent

volontiers une paroi hyalinisée. Il existe typiquement un infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes et mastocytes. Les calcifications sont fréquentes. Des lésions de prolifération endothélio-capillaire, la présence de nécrose, ou une activité mitotique augmentée ne constituent pas des critères de malignité [53]. En IHC, les SEGA présentent un immunophénotype mixte, glial et neuronal. Les cellules tumorales expriment fortement la protéine S100, et de façon variable, la GFAP. Il existe une expression plus ou moins étendue des marqueurs neuronaux, tels que la synaptophysine, les neurofilaments, et parfois Neu-N. Les SEGA n'expriment pas le CD34 contrairement aux hamartomes corticaux. A noter que les cellules tumorales expriment le TTF1 [54]. Sur le plan moléculaire, les SEGA sont liés à l'inactivation biallélique du gène TSC2, ou plus rarement TSC1, par mutation ou occasionnellement perte d'hétérozygotie. Dans les formes sporadiques (sans antécédent familial) de sclérose tubéreuse, le gène TSC2 est impliqué 5 fois plus fréquemment que le gène TSC1, alors que dans les formes familiales, les deux gènes sont impliqués en proportion égale. A la différence de certaines tumeurs glio-neurales, et bien que la voie des MAPK ait été rapportée comme étant activée dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, les SEGA ne semblent pas présenter de mutation BRAF-V600E [55]. Une inhibition de la voie mTOR est une alternative thérapeutique prometteuse dans les SEGA non opérables [56].

### **Syndrome de Cowden**

Le syndrome de Cowden est une maladie autosomique dominante, affectant environ un individu sur 200 000. Cette maladie se caractérise par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur PTEN (chr 10q23). Le syndrome de Cowden est associé au développement d'hamartomes et à un risque augmenté de cancers du sein, de la thyroïde, de l'endomètre, du colon et du rein. Les trichilemmomes faciaux sont hautement évocateurs d'un syndrome de Cowden [57]. Dans le SNC, peut se développer une tumeur pathognomonique : le gangliocytome dysplasique du cervelet, correspondant à la maladie de Lhermitte-Duclos.

**Les gangliocytomes dysplasiques du cervelet** sont des proliférations rares, bénignes, de cellules ganglionnaires dystrophiques, dont la nature tumorale ou hamartomateuse n'est pas clairement définie, répondant dans la première hypothèse à un grade I de l'OMS. Chez l'adulte, la maladie de Lhermitte-Duclos est pathognomonique du syndrome de Cowden, et est retrouvée

chez environ 40 % des patients atteints de ce syndrome [58]. Plus de 80 % des gangliocytomes dysplasiques du cervelet de l'adulte sont associés à une mutation du gène PTEN [59]. Sur le plan histopathologique, on observe des cellules ganglionnaires de grande taille responsables d'un élargissement diffus de la couche granulaire interne du cervelet, dont l'architecture foliacée habituelle est cependant conservée (Fig.5). Les cellules ganglionnaires comportent des cytoplasmes éosinophiles et des noyaux volumineux au nucléole inconstant. Il peut exister des faisceaux d'axones myélinisés à la surface de la couche moléculaire. Ces différentes anomalies peuvent créer un aspect de cortex cérébelleux « inversé ». Les neurones de la couche des grains sont en nombre diminué et les cellules de Purkinje sont rares ou absentes [60]. Un dépistage du syndrome de Cowden doit être réalisé devant tout diagnostic de gangliocytome dysplasique du cervelet de l'adulte qui constitue un critère diagnostique majeur de ce syndrome.

### **Syndrome de Turcot**

Le syndrome de Turcot a été originellement décrit comme l'association de tumeurs cérébrales et de polypes et cancers gastro-intestinaux. Il recouvre aujourd'hui deux entités bien distinctes. On distingue d'une part le syndrome BTP1 (*brain tumor-polyposis syndrome 1*), qui correspond au syndrome CMMRD (*constitutional mismatch repair deficiency syndrome*), autosomique récessif, caractérisé par des mutations bialléliques d'un des gènes du système MMR (*mismatch repair* ; MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6), et d'autre part le syndrome BTP2 (*brain tumor-polyposis syndrome 2* ou polypose adénomateuse familiale), caractérisé par une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur APC (chr 5q21). Le syndrome CMMRD est un syndrome de prédisposition au cancer distinct du syndrome de Lynch, ce dernier étant autosomique dominant et associé à une mutation monoallélique d'un des quatre gènes du système MMR. Les spectres tumoraux de ces deux syndromes sont différents, puisque le syndrome CMMRD associe la survenue de tumeurs cérébrales et d'hémopathies malignes en plus des cancers du syndrome de Lynch (cancers colo-rectaux notamment) [61].

### **Tumeurs associées au syndrome CMMRD (BTP1)**

La présence de taches café-au-lait (qui peut faire porter à tort un diagnostic de NF1) ou de

zones hypopigmentées [62], une consanguinité, des cancers hématologiques (leucémies ou lymphomes T), neurologiques et gastro-intestinaux (cancers colo-rectaux), surtout s'ils surviennent dans l'enfance, doivent faire rechercher un CMMRD. La transmission de ce syndrome d'inactivation biallélique d'un gène MMR est autosomique récessive. Il n'y a en général pas d'antécédents familiaux bien que les parents du cas index soient porteurs obligatoires d'une mutation hétérozygote du gène MMR en cause et donc d'un syndrome de Lynch [62]. Les tumeurs du SNC représentent 25 à 40% des cancers du syndrome CMMRD et se développent avant l'âge de 20 ans. Il s'agit le plus souvent de gliomes diffus de haut grade. Les glioblastomes sont les tumeurs les plus fréquentes ; des astrocytomes de plus bas grade et des oligodendrogliomes ont également été rapportés [63]. La plupart des tumeurs sont caractérisées par un important pléomorphisme nucléaire et des cellules tumorales géantes plurinucléées comme observées dans les xantho-astrocytomes pléomorphes et les glioblastomes à cellules géantes. De tels aspects doivent faire rechercher une perte d'expression des protéines MMR en IHC. A la différence du syndrome de Lynch, les mutations intéressent principalement le gène PMS2 (chr 7p22) et moins fréquemment, MSH6 (chr 2p16) [64]. Le pronostic des glioblastomes associés au syndrome CMMRD serait meilleur que celui des glioblastomes sporadiques. Des médulloblastomes et des tumeurs neuro-ectodermiques primitives sont plus rarement décrites. Sur le plan moléculaire, les tumeurs du syndrome CMMRD sont associées à un phénotype « ultra-hypermuté » qui les distingue des autres cancers pédiatriques ; les patients présentent en effet des taux extrêmement élevés de mutations somatiques (> 100 mutations/mégabase vs < 10 pour la plupart des cancers pédiatriques). La détection d'une instabilité microsatellitaire n'est pas un test diagnostique fiable dans les tumeurs cérébrales du CMMRD (instabilité inconstante). La plupart des mutations des gènes MMR entraîne une perte d'expression de la protéine qui peut être détectée en IHC dans plus de 90% des cas [4]. A noter que cette perte d'expression est également observée dans les tissus sains du fait de la perte biallélique du gène impliqué. Le phénotype « ultra-hypermuté » des tumeurs résulte en la production de néo-antigènes qui peuvent être la cible d'une immunothérapie (inhibiteurs des points de contrôle immunitaires) chez ces patients [62].

## **POINTS IMPORTANTS A RETENIR SUR LE SYNDROME CMMRD/BTP1**

- Taches café au lait pouvant en imposer pour une NF1
- Glioblastome à cellules géantes chez l'enfant
- Perte d'expression des protéines MMR dans la tumeur et les tissus sains
- Intérêt d'une immunothérapie dans ces tumeurs « ultra-hypermutées »

### **Tumeurs associées au syndrome BTP2**

Les tumeurs du SNC ne représentent que moins de 1 % des tumeurs associées à une mutation germinale du gène APC. Les patients sont principalement à haut risque de développer des cancers colo-rectaux. Les seules tumeurs nerveuses véritablement associées à ce syndrome sont les médulloblastomes, qui surviennent généralement avant l'âge de 20 ans [65]. Sur le plan moléculaire, bien que le gène APC soit impliqué dans la voie d'activation WNT, il n'existe pas de réelle association entre le syndrome BTP2 et les médulloblastomes WNT-activés [4].

### **Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes**

Le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes est caractérisé par des altérations moléculaires impliquant principalement le gène SMARCB1 (chr 22q11.2), à l'origine du syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de type 1, et exceptionnellement le gène SMARCA4 (chr 19p13.2), à l'origine du syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de type 2. Ce syndrome est associé à un risque augmenté de tumeurs rhabdoïdes, correspondant dans le SNC aux tumeurs tératoïdes/rhabdoïdes atypiques (AT/RT), et en extra-crânien aux tumeurs rhabdoïdes malignes (principalement rénales).

### **Tumeurs tératoïdes/rhabdoïdes atypiques**

Les AT/RT associées aux syndromes de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes surviennent plus précocement que les AT/RT sporadiques, le plus souvent au cours de la première année de vie [66]. En IHC, les AT/RT se caractérisent par une perte d'expression nucléaire complète de la protéine INI1 (codée par le gène SMARCB1). En cas de forte suspicion d'AT/RT



(ou devant une tumeur embryonnaire de diagnostic non évident), il est nécessaire de rechercher (si INI1 est normalement exprimée) une perte d'expression nucléaire de la protéine BRG1, codée par le gène SMARCA4. A noter que selon l'OMS 2016 on ne peut retenir le diagnostic d'AT/RT devant une tumeur rhabdoïde du SNC sans altération des gènes SMARCB1/SMARCA4 ; une telle tumeur sera désignée « tumeur embryonnaire du SNC avec aspects rhabdoïdes » [4]. Une mutation germinale du gène SMARCB1 est retrouvée chez environ un tiers des patients atteints d'une AT/RT [67]. Il peut s'agir d'une délétion homozygote du gène SMARCB1 ou d'une délétion d'un des deux allèles associée à une mutation non-sens de l'allèle restant, aboutissant à la production d'une protéine INI1 tronquée [68]. La recherche d'une mutation germinale de SMARCB1 ou SMARCA4 est indispensable devant toute AT/RT.

### **Syndrome des carcinomes basocellulaires naevoïdes (syndrome de Gorlin)**

Ce syndrome autosomique dominant est caractérisé par des mutations germinales du gène PTCH1 (chr 9q22), SUFU (chr 10q24), ou plus rarement PTCH2 (chr 1p34), entraînant l'activation de la voie de signalisation *sonic hedgehog* (SHH). Ce syndrome est principalement associé à la survenue de carcinomes basocellulaires multiples, de kystes odontogènes des mâchoires et de fibromes ovariens ou cardiaques [69]. Dans le SNC, il est associé à la survenue de **médulloblastomes**, qui constituent un critère diagnostique mineur de ce syndrome. Des médulloblastomes se développent chez 1-4 % des individus atteints d'un syndrome de Gorlin, le risque étant plus élevé en cas de mutation germinale de SUFU [70]. Ces tumeurs surviennent plus précocement que les médulloblastomes sporadiques, presque toujours avant l'âge de 5 ans et dans 66 % des cas avant 2 ans [4]. Sur le plan histopathologique, ils sont de type desmoplasique/nodulaire et sont de meilleur pronostic que les formes sporadiques [71]. Le syndrome de Gorlin est également associé à la présence de calcifications de la faux du cerveau (critère diagnostique majeur) et à une macrocéphalie (critère mineur).

### **Syndrome DICER1**

Ce syndrome autosomique dominant est caractérisé par des altérations germinales hétérozygotes du gène DICER1 (associées à des altérations somatiques de l'allèle restant). Il est princi-

galement associé à la survenue de blastome pleuro-pulmonaire, qui représente la tumeur primitive maligne la plus fréquente du poumon chez l'enfant. De nombreuses tumeurs bénignes ou malignes ont été décrites dans le cadre du syndrome DICER1 [72]. Dans le système nerveux, peuvent se développer des pinéaloblastomes, des blastomes pituitaires (pathognomoniques du syndrome), des médulloépithéliomes du corps ciliaire (tumeurs oculaires d'origine neuro-épithéliale) et enfin, des sarcomes primitifs du SNC (avec différenciation rhabdomyoblastique) et des tumeurs embryonnaires infantiles du cervelet de type ETMR (*embryonal tumor with multi-layered rosettes*) [72-74].

## **Conclusion**

Il existe de nombreux syndromes de prédisposition aux tumeurs du SNC et SNP, tous sous-tendus par des altérations moléculaires clés. Même si les aspects histopathologiques sont le plus souvent superposables à ceux observés dans les formes sporadiques de ces tumeurs, certains éléments cliniques, morphologiques et immunohistochimiques peuvent orienter le pathologiste vers une forme familiale. Le dépistage et la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs sont pluridisciplinaires. L'enjeu est considérable tant pour le patient que pour ses apparentés. Hormis le conseil génétique et le suivi au long cours, les possibilités de proposer une thérapie ciblée (inhibiteurs de mTOR dans la sclérose tubéreuse de Bourneville) ou une immunothérapie (CMMRD) rendent le dépistage d'un syndrome de prédisposition au cancer indispensable.

## **Remerciements**

Les auteurs remercient Jean-Luc Grandpierre pour la numérisation des lames dont sont issues les illustrations.

## **Déclaration de liens d'intérêt**

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

## Références

---

- [1] Klonou A, Piperi C, Gargalionis AN, and Papavassiliou AG. Molecular Basis of Pediatric Brain Tumors. *Neuromolecular Med* 2017;19(2-3):256-270.
- [2] Semra Gürsoy and Derya Erçal. Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Neurol* 2018;89:3-10.
- [3] Bleeker FE, Hopman SMJ, Merks JHM, Aalfs CM, and Hennekam RCM. Brain Tumors and Syndromes in Children. *Neuropediatrics* 2014;45(3):137-61.
- [4] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, eds. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon ; IARC 2016.
- [5] Tsiipi M, Poulou M, Fylaktou I, Kosma K, Tsoutsou E, Pons MR, et al. Phenotypic expression of a spectrum of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) mutations identified through NGS and MLPA. *J Neurol Sci* 2018;395:95-105.
- [6] Neurofibromatose 1. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2016. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds\\_-\\_neurofibromatose\\_de\\_type\\_1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_neurofibromatose_de_type_1.pdf).
- [7] Hirbe AC and Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834–43.
- [8] Evans DGR, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis. *J Med Genet* 2002;39:311–314.
- [9] Bottillo I, Ahlquist T, Brekke H, Danielsen SA, Van den Berg E, Mertens F, et al. Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours. *J Pathol* 2009;217:693–701.
- [10] Stucky CH, Johnson KN, Gray RJ, Pockaj BA, Ocal IT, Rose PS, et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST): The Mayo Clinic Experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19:878–885.
- [11] Evans DGR, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011;19:1187–1191.
- [12] Schaefer I, Fletcher CDM, and Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol* 2016;29:4-13.
- [13] Prieto-Granada CN, Wiesner T, Messina JL, Jungbluth AA, Chi P, and Antonescu CR. Loss of H3K27me3 Expression Is a Highly Sensitive Marker for Sporadic and Radiation-induced MPNST. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(4):479–489.

- 
- [14] Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis 1 patients – a consensus overview. *Hum Pathol* 2017;67:1-10.
- [15] Eolia M, Salettib V, and Finocchiaroa G. Neurological malignancies in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Oncol* 2019;31(6):554-561.
- [16] Campian J and Gutmann DH. CNS Tumors in Neurofibromatosis. *J Clin Oncol* 2017;35:2378-2385.
- [17] Shamji MF and Benoit BG. Syndromic and sporadic pediatric optic pathway gliomas: review of clinical and histopathological differences and treatment implications. *Neurosurg Focus* 2007;23(5):E3.
- [18] Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, et al. Spontaneous Regression of Optic Gliomas: Thirteen Cases Documented by Serial Neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119(4):516-529.
- [19] Campen CJ and Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 2018;33:73–81.
- [20] Jones DTW, Kocialkowski S, Liu L, Pearson DM, Bäcklund LM, Ichimur K, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008;68(21):8673–8677.
- [ 21 ] Gutmann DH, McLellan MD, Hussain I, Wallis JW, Fulton LL, Fulton RS, et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome Res* 2013;23:431–439.
- [22] Guillamo J, Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003;126:152–160.
- [ 23 ] Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, O'Neill BP, Leonard J, Bryant S, et al. Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: A Clinicopathologic Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67(3):240-9.
- [24] D'Angelo F, Ceccarelli M, Tala, Garofano L, Zhang J, Frattini V, et al. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nat Med* 2019;25(1):176-187.
- [25] Evans DG. Neurofibromatosis 2 [Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II]. *Genet Med* 2009;11(9):599-610.
- [ 26 ] Fisher LM, Doherty JK, Lev MH, Slattery WH 3rd. Distribution of nonvestibular cranial nerve schwannomas in neurofibromatosis 2. *Otol Neurotol* 2007;28(8):1083-1090.
- [ 27 ] Ishida T, Kuroda M, Motoi T, Oka T, Imamura T, and Machinami R. Phenotypic diversity of neurofibromatosis 2: association with plexiform schwannoma. *Histopathology* 1998;32:264–270.
- [28] Coy S, Rashid R, Stemmer-Rachamimov A, and Santagata S. An update on the CNS manifestations of

---

neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol* 2019 Aug 20 [Epub ahead of print]

- [29] Hamada Y, Iwaki T, Fukui M, and Tateishi J. A comparative study of embedded nerve tissue in six NF2-associated schwannomas and 17 non-associated NF2 schwannomas. *Surg Neurol* 1997;48(4):395–400.
- [30] Patil S, Perry A, MacCollin M, Dong S, Betensky RA, Yeh T, et al. Immunohistochemical Analysis Supports a Role for INI1/SMARCB1 in Hereditary Forms of Schwannomas, But Not in Solitary, Sporadic Schwannomas. *Brain Pathol* 2008;18(4):517–519.
- [31] Aboukais R, Zairi F, Baroncini M, Bonne N, Schapira S, Vincent C, et al. Intracranial meningiomas and neurofibromatosis type 2. *Acta Neurochir* 2013;155:997–1001.
- [32] Goutagny S and Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 2010;99:341–347.
- [33] Bosch MM, Wichmann WW, Boltshauser E, and Landau K. Optic Nerve Sheath Meningiomas in Patients With Neurofibromatosis Type 2. *Arch Ophthalmol* 2006;124(3):379-385.
- [34] Antinheimo J, Haapasalo H, Haltia M, Tatagiba M, Thomas S, Brandis A, et al. Proliferation potential and histological features in neurofibromatosis 2-associated and sporadic meningiomas. *J Neurosurg* 1997;87:610–614.
- [35] Plotkin SR, O'Donnell CC, Curry WT, Bove CM, MacCollin M, and Nunes FP. Spinal ependymomas in neurofibromatosis Type 2: a retrospective analysis of 55 patients. *J Neurosurg Spine* 2011;14(4):543–547.
- [36] Plotkin SR, Blakeley JO, Evans DG, Hanemann CO, Hulsebos TJM, Hunter-Schaedle K, et al. Update From the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From Genetics to Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(3):405–416.
- [37] Merker VL, Esparza S, Smith MJ, Stemmer-Rachamimov A, and Plotkin SR. Clinical Features of Schwannomatosis: A Retrospective Analysis of 87 Patients. *Oncologist* 2012;17(10):1317–1322.
- [38] Kehrer-Sawatzki H, Farschtschi S, Mautner V, and Cooper DN. The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis. *Hum Genet* 2017;136(2):129–148.
- [39] Smith MJ. Germline and somatic mutations in meningiomas. *Cancer Genet* 2015;208(4):107-114.
- [40] Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: Correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res* 2003;63:6643–6650.
- [41] Watanabe T, Vital A, Nobusawa S, Kleihues P, and Ohgaki H. Selective acquisition of IDH1 R132C mutations in astrocytomas associated with Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* 2009;117(6):653-6.
- [42] Orr BA, Clay MR, Pinto EM, and Kesslerwan C. An update on the central nervous system manifestations

---

of Li–Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* 2019 Aug 30 [Epub ahead of print]

[43] Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018;19:785–798.

[44] Merino DM, Shlien A, Villani A, Pienkowska M, Mack S, Ramaswamy V, et al. Molecular Characterization of Choroid Plexus Tumors Reveals Novel Clinically Relevant Subgroups. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):184-192.

[45] Tabori U, Shlien A, Baskin B, Levitt S, Ray P, Alon N, and al. TP53 Alterations Determine Clinical Subgroups and Survival of Patients With Choroid Plexus Tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:1995-2001.

[46] Vortmeyer AO, Falke EA, Gläsker S, Li J, and Oldfield EH. Nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;125:333-350.

[47] Chittiboina P and Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol* 2015;132:139-156.

[48] Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, and Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel–Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243:547–553.

[49] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2013;361:2059-2067.

[50] Yousef A, Rutkowski MJ, Yalcin CE, Eren OC, Caliskan I, and Tihan T. Sporadic and Von-Hippel Lindau disease-associated spinal hemangioblastomas: institutional experience on their similarities and differences. *J Neurooncol* 2019;143:547–552.

[51] Roth J, Roach ES, Bartels U, Jozwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal Giant Cell Astrocytoma: Diagnosis, Screening, and Treatment. Recommendations From the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013;49:439-444.

[ 52 ] Krueger DA, and Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):255–265.

[53] Cotter JA. An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol* 2019 Apr 11 [Epub ahead of print]

[54] Hewer E and Vajtai I. Consistent nuclear expression of thyroid transcription factor 1 in subependymal giant cell astrocytomas suggests lineage-restricted histogenesis. *Clin Neuropathol* 2015;34(3):128-131.

[55] Bongaarts A, Giannikou K, Reinten RJ, Anink JJ, Mills JD, Jansen FE, et al. Subependymal giant cell astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex have consistent TSC1/TSC2 biallelic inactivation, and no

---

BRAF mutations. *Oncotarget* 2017;8(56):95516-95529.

[56] Saffari A, Brösse I, Wiemer-Kruel A, Wilken B, Kreuzaler P, Hahn A, et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):96.

[57] Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, and Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607–1616.

[58] Khandpur U, Huntoon K, Smith-Cohn M, Shaw A, and Bradley J. Bilateral Recurrent Dysplastic Cerebellar Gangliocytoma (Lhermitte-Duclos Disease) in Cowden Syndrome: A Case Report and Literature Review. *World Neurosurg* 2019;127:319-325.

[59] Zhou X, Marsh DJ, Morrison CD, Chaudhury AR, Maxwell M, Reifenberger G, et al. Germline Inactivation of PTEN and Dysregulation of the Phosphoinositol-3-Kinase/Akt Pathway Cause Human Lhermitte-Duclos Disease in Adults. *Am J Hum Genet* 2003;73:1191–1198.

[60] Jiang T, Wang J, Du J, Luo S, Liu R, Xi J, et al. Lhermitte-Duclos Disease (Dysplastic Gangliocytoma of the Cerebellum) and Cowden Syndrome: Clinical Experience From a Single Institution with Long-Term Follow-Up. *World Neurosurg* 2017;104:398-406.

[61] Buecher B, Le Mentec M, Doz F, Bourdeaut F, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, et al. Syndrome CMMRD (déficience constitutionnelle des gènes MMR) : bases génétiques et aspects cliniques. *Bull Cancer* 2019;106:162–172.

[62] Wimmer K, Rosenbaum T, and Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet* 2017;91:507–519.

[63] Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium ‘Care for CMMRD’ (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51(6):355-65.

[64] Bakry D, Aronson M, Durno C, Rimawi H, Farah R, and Alharbi QK. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014;50:987–996.

[65] Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, and Lynch HT. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis. A cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007;109(4):761-766.

[66] Bruggers CS, Bleyl SB, Pyscher T, Barnette P, Afify Z, Walker M, et al. Clinicopathologic comparison of

---

familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1026–1031.

[67] Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, and Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 Mutations in Familial and Sporadic Rhabdoid Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):7–15.

[68] Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck M, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature* 1998;394(6689):203-206.

[69] Foulkes WD, Kamihara J, Evans DGR, Brugi L, Bourdeaut F, Molenaar JJ, et al. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):62-67.

[70] Fujii K and Miyashita T. Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): Update and literature review. *Pediatr Int* 2014;56:667–674.

[71] Amlashi SFA, Riffaud L, Brassier G, and Morandi X. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer* 2003;98(3):618-624.

[72] Slade I, Bacchelli C, Davies H, Murray A, Abbaszadeh F, Hanks S, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet* 2011;48:273-278.

[73] De Kock L, Priest JR, Foulkes WD, and Alexandrescu S. An update on the central nervous system manifestations of DICER1 syndrome. *Acta Neuropathol* 2019 Apr 5 [Epub ahead of print]

[74] Uro-Coste E, Masliah-Planchon J, Siegfried A, Blanluet M, Lambo S, Kool M, et al. ETMR-like infantile cerebellar embryonal tumors in the extended morphologic spectrum of DICER1-related tumors. *Acta Neuropathol* 2019;137(1):175-177.



---

## Légendes

**Figure 1** : Neurofibrome plexiforme. Présence de rameaux nerveux dissociés et élargis par une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes sans atypie. A noter une infiltration du tissu adipeux adjacent par la lésion (en bas à gauche). Coloration par l'Hémalun-Eosine-Safran (HES) ; grossissement x300.

*Plexiform neurofibroma. Nerve bundles are expanded by a proliferation of spindle-shaped tumor cells without atypia. Note the involvement of the adjacent adipose tissue (bottom left). Hematoxylin-Eosin-Safran (HES) staining; original magnification x300.*

**Figure 2** : A. Tumeur de Triton maligne. Prolifération tumorale dense constituée de cellules allongées aux cytoplasmes éosinophiles rubanés évoquant une différenciation rhabdomyoblastique. HES x100. B. Expression immunohistochimique de la desmine par certaines cellules tumorales. Grossissement x100.

*A. Malignant Triton tumor. Tumor cell proliferation composed of elongated cells with eosinophilic cytoplasm suggestive of rhabdomyoblastic differentiation. HES x100. B. By immunohistochemistry, some tumor cells strongly express desmin. Original magnification x100.*

**Figure 3** : A. Carcinome des plexus choroïdes. Prolifération tumorale de densité élevée avec effacement partiel de l'architecture papillaire. A noter un pléomorphisme nucléaire marqué. HES x200. B. En immunohistochimie, expression intense et diffuse de p53 par les cellules tumorales. Grossissement x100.

*A. Choroid plexus carcinoma. Tumor cell proliferation characterized by increased density, partial blurring of the papillae, and marked nuclear pleomorphism. HES x 200. B. By immunohistochemistry, strong and diffuse expression of p53 protein by the tumor cells. Original magnification x100.*

**Figure 4** : Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes. Prolifération tumorale constituée de cellules globoïdes aux cytoplasmes éosinophiles abondants mêlées à des cellules tumorales plus allongées. HES x100.

*Subependymal giant cell astrocytoma. Tumor cell proliferation composed of cells with abundant eosinophilic cytoplasm admixed with elongated tumor cells. HES x100.*

---

**Figure 5 :** Gangliocytome dysplasique du cervelet (maladie de Lhermitte-Duclos). Epaissement et effacement de la couche des grains par une prolifération de cellules ganglionnaires aux volumineux noyaux arrondis, nucléolés. Noter à la surface de la couche moléculaire (atténuée) la présence de faisceaux de substance blanche (« cortex inversé ») (bord gauche de la photo). HES x100.

*Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum (Lhermitte-Duclos disease). The internal granule layer is filled with dysplastic ganglion cells. Note the bundles of myelinated axons on top of the (attenuated) molecular layer (“inverted cortex”) (left handside). HES X100.*

## Tableau - Particularités des tumeurs associées aux principaux syndromes héréditaires

Table - Characteristics of the tumors associated with the main hereditary syndromes

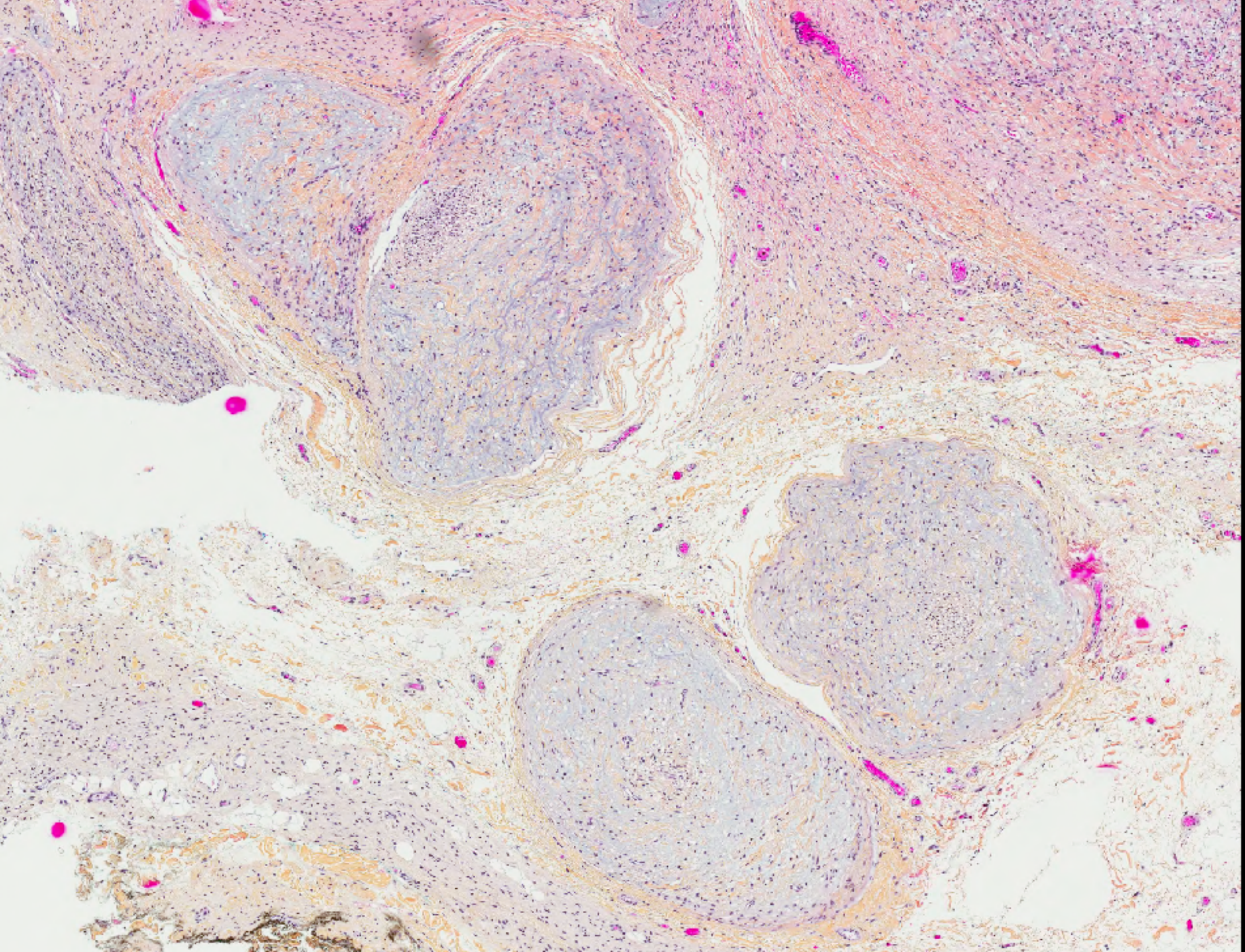
	Prévalence	Localisation	Pronostic	Histopathologie et Immunohistochimie	Âge de survenue
<b>NF1</b>					
Neurofibromes	≈ 100%	Dermiques Plexiformes	MPNST 10%	Plexiformes	Enfants
MPNST	8-15%	Variable +/- multiples	Sombre	+/- Contingent hétérologue	Adultes
Astrocytomes pilocytiques	15-20%	VO, TC Multifocaux	Indolents, +/- régressifs	Pas de fusion BRAF	Enfants
<b>NF2</b>					
Schwannomes	90%	Vestibulaires bilatéraux, cutanés	Indolents, +/- récidives	Secteurs Antoni A INI1- en mosaïque	Précoce
Méningiomes	50%	Multiples	Bon	Fibroblastique, transitionnel	Précoce
Ependymomes	30-50%	FCP, spinaux	Indolents	Cf sporadiques	Adultes
<b>Schwannomatose</b>					
Schwannomes	≈ 90%	SNP, spinaux	Indolents	INI1- en mosaïque	Adultes
Méningiomes	5%	Faux +/- multiples	Cf sporadiques	Cf sporadiques	Adultes
<b>Syndrome de Li-Fraumeni</b>					
Carcinomes des plexus choroïdes	≈ 40% des CPC*	Ventricules	Sombre	p53+	Nourrissons
Médulloblastomes	≈ 8% des SHH-activés*	Cervelet	Sombre	Grandes cellules/anaplasiques	Enfants
Gliomes diffus	≈ 10%	SNC	Selon grade	IDH1-R132C mutés	Adultes
<b>Sclérose tubéreuse de Bourneville</b>					
SEGA	5-15%	Ventricules	Indolents	Marqueurs gliaux et neuronaux +, TTF1+	< 25 ans
<b>Syndrome CMMRD</b>					

Glioblastomes	≈ 40%	SNC	Meilleur	Cellules géantes Protéine(s) MMR-	Enfants
<b>Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes</b>					
AT/RT	≈ 30% des AT/RT*	Hémisphères cérébraux, FCP	Sombre	INI1-	Nourrissons

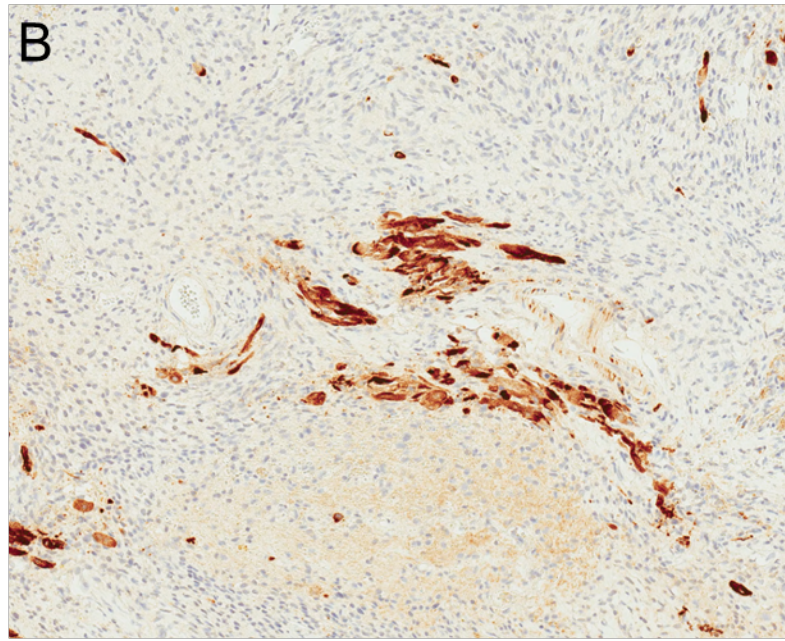
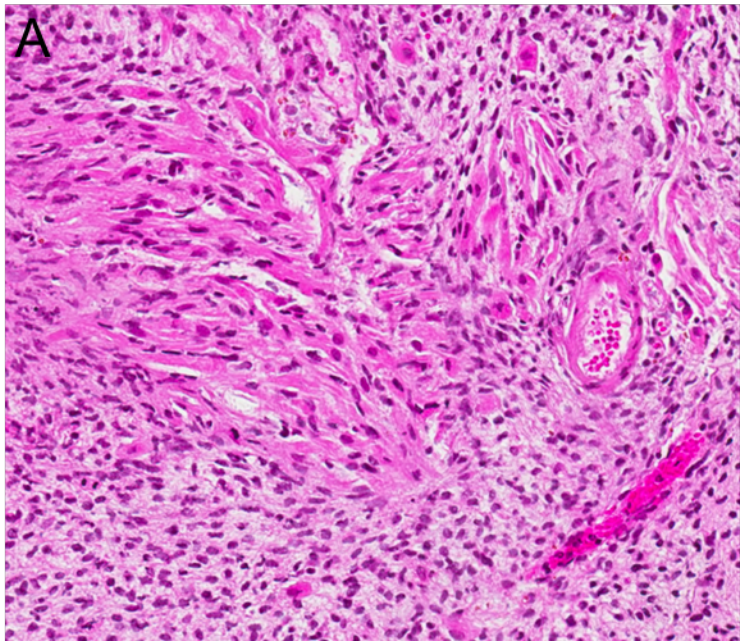
MPNST : tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques ; VO : voies optiques ; TC : tronc cérébral ; SNC : système nerveux central ; FCP : fosse cérébrale postérieure ; SNP : système nerveux périphérique ; CPC : carcinomes des plexus choroïdes ; SHH : sonic hedgehog ; SEGA : astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes ; CMMRD : constitutional mismatch repair deficiency ; MMR : mismatch repair ; AT/RT : tumeurs tératoïdes/rhabdoïdes atypiques. Précoce : enfants et adultes jeunes. \* : pourcentage de cas se développant dans le cadre du syndrome génétique.

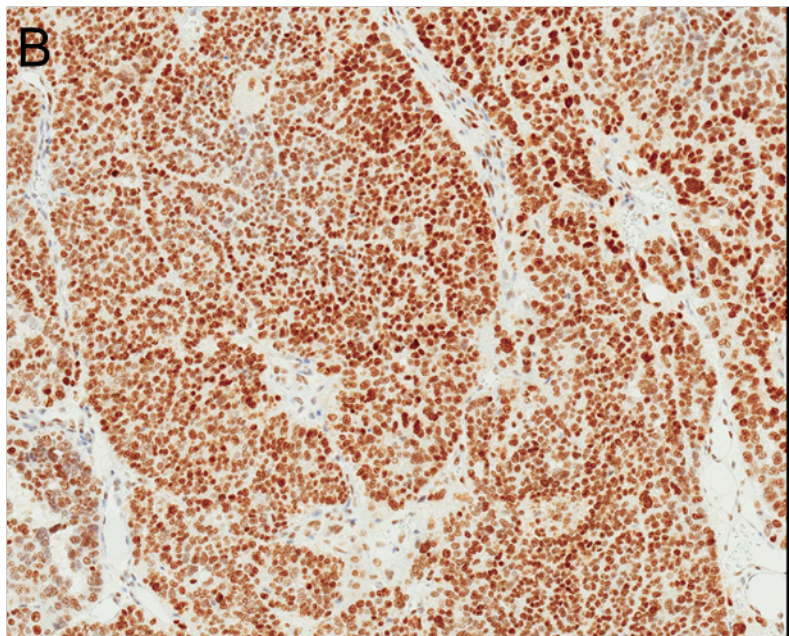
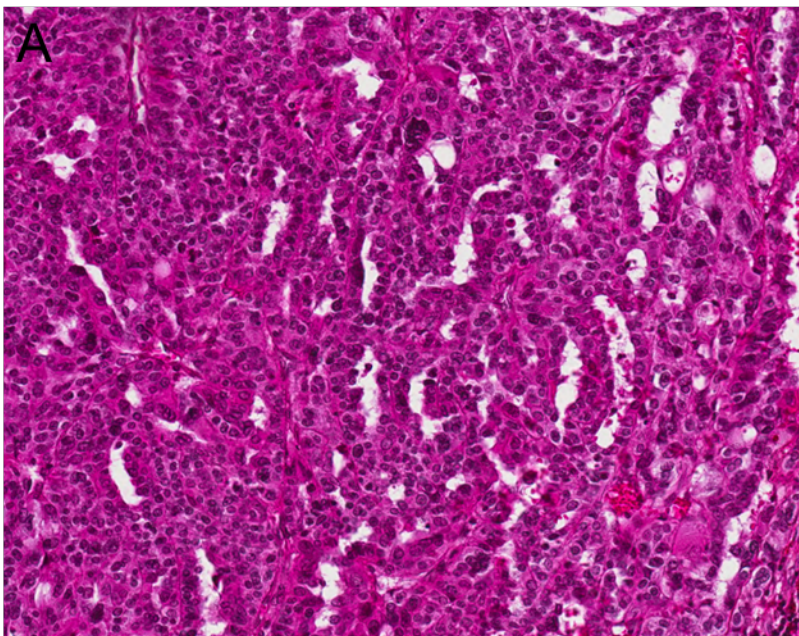
*MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumors; VO: optic pathways; TC: brainstem; SNC: central nervous system; FCP: posterior fossa; SNP: peripheral nervous system; CPC: plexus choroid tumors; SHH: sonic hedgehog; SEGA: subependymal giant cell astrocytomas; CMMRD: constitutional mismatch repair deficiency; MMR: mismatch repair; AT/RT: atypical teratoid/rhabdoid tumors.*



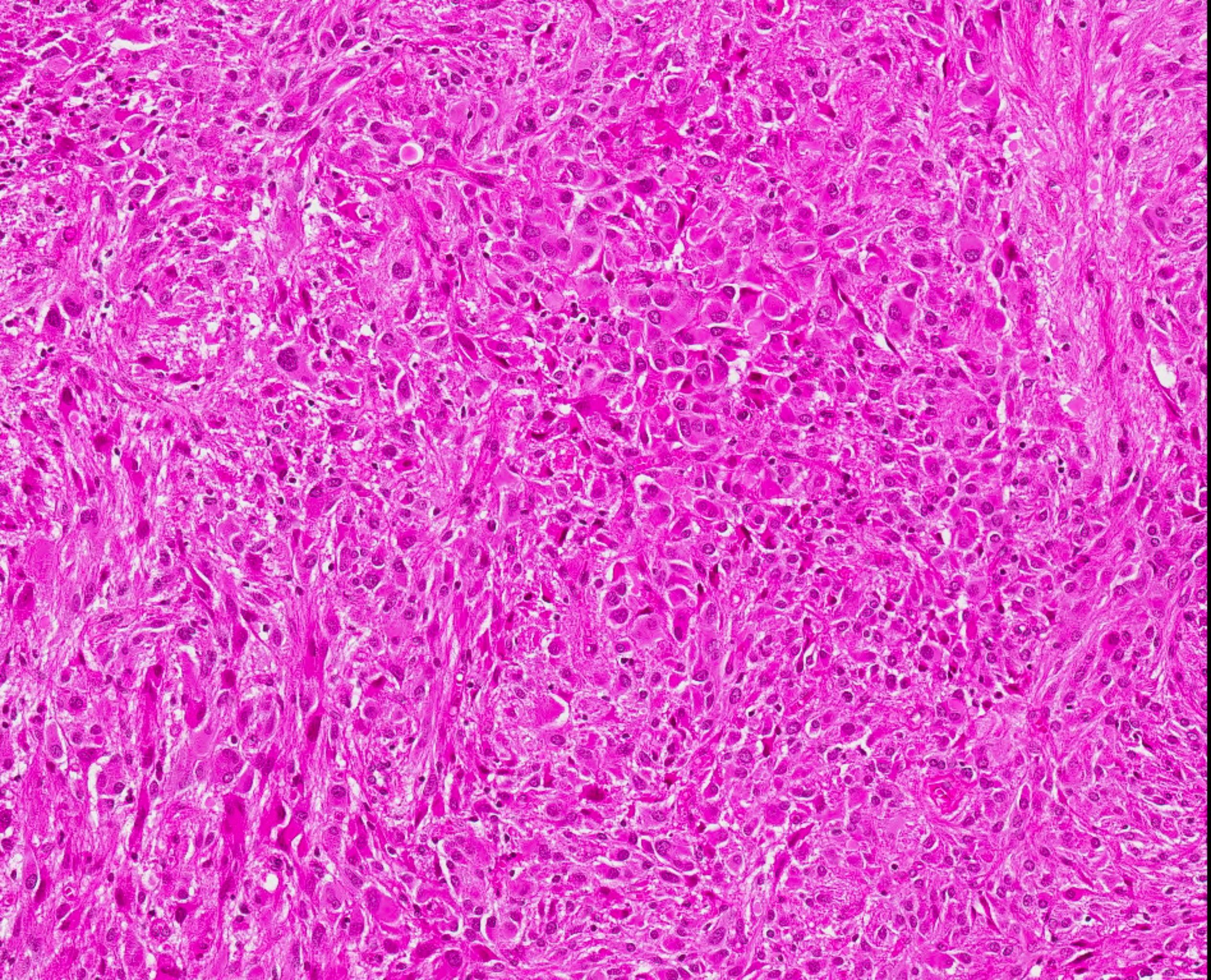




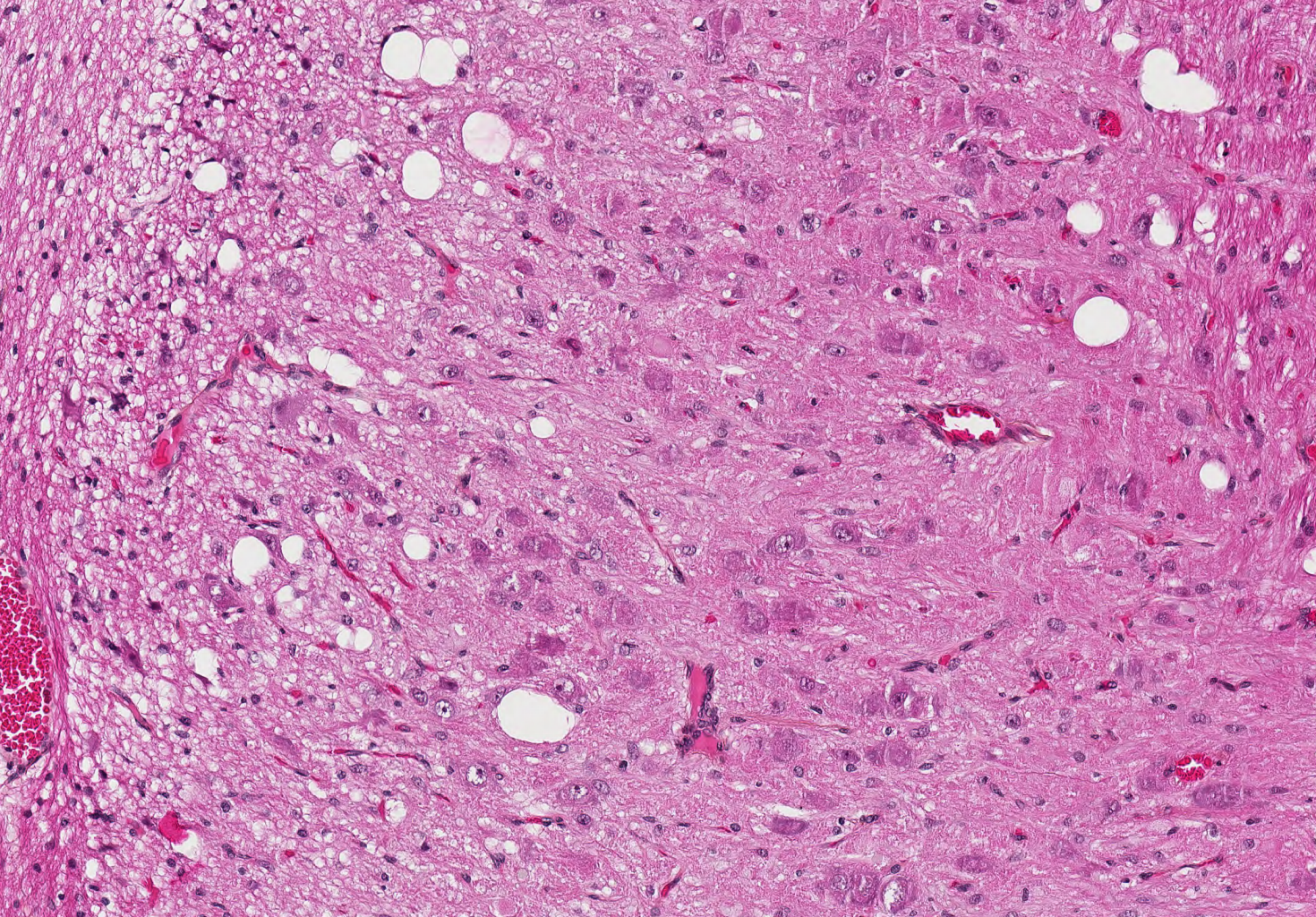




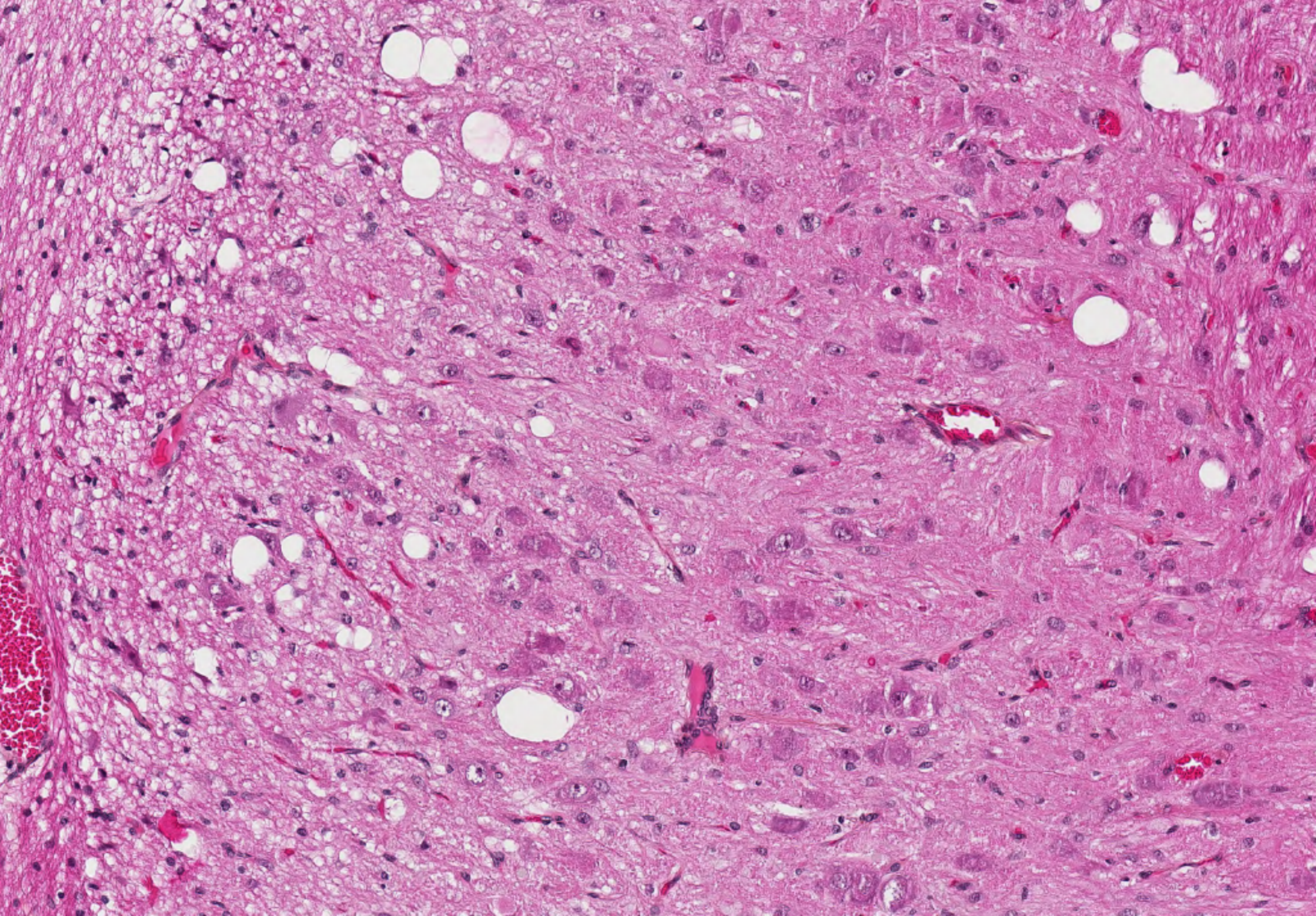














19H16736

ZMACRC



01 D



SuperFrost



01 D

**SuperFrost**

■

