



**HAL**  
open science

## An unusual ileal stenosis

Amel Kime, Julie Dremaux, Jean-Marc Reginnbea, Mathurin Fumery, Jean -Fortune Lkoli, Denis Chatelain

► **To cite this version:**

Amel Kime, Julie Dremaux, Jean-Marc Reginnbea, Mathurin Fumery, Jean -Fortune Lkoli, et al.. An unusual ileal stenosis. *Annales de Pathologie*, 2021, 41 (5), pp.496-498. 10.1016/j.annpat.2021.03.020 . hal-03551237

**HAL Id: hal-03551237**

**<https://u-picardie.hal.science/hal-03551237>**

Submitted on 16 Oct 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## **Une sténose iléale inhabituelle**

An unusual ileal stenosis

Amel Kime<sup>1\*</sup>, Julie Dremaux<sup>2</sup>, Jean-Marc Régimbeau<sup>3</sup>, Mathurin Fumery<sup>4</sup>, Jean-Fortuné Ikoli<sup>1</sup>, Denis Chatelain<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie Site Nord, Place Victor-Pauchet, 80000 Amiens, France.

<sup>2</sup>Laboratoire d'oncobiologie moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France.

<sup>3</sup>Service de chirurgie digestive, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie Site Sud, 80054 Amiens, France.

<sup>4</sup>Service de gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Amiens-Picardie, Amiens, France.

\*Auteur correspondant. Adresse e-mail : [amel.kime@gmail.com](mailto:amel.kime@gmail.com)

## Résumé

Nous rapportons le cas d'un adénocarcinome tubulo-glandulaire de bas grade iléal chez un homme de 53 ans suivi pour maladie de Crohn. L'adénocarcinome tubulo-glandulaire de bas grade est rare et souvent associé à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Il est caractérisé par des glandes très bien différenciées et peu d'atypies cytologiques. Récemment, des mutations de *IDH1* ont été observées dans des carcinomes coliques et pourraient être spécifiques de ce sous-type et constituer ainsi une potentielle cible thérapeutique. Les pathologistes doivent connaître cette entité rare qui peut être de découverte fortuite.

## Mots-clés

Maladie de Crohn ; maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; adénocarcinome tubulo-glandulaire de bas grade ; mutation *IDH1* ; adénocarcinome grêlique

## Abstract

We report a case of ileal low grade tubuloglandular adenocarcinoma in a 53-year-old male with a history of Crohn's disease. Low grade tubuloglandular adenocarcinoma is rare and often associated with inflammatory bowel disease. It is characterized by very well differentiated glands with bland cytology which can make it hard to diagnose.

Recently, *IDH1* mutations were observed in colonic carcinomas that could be specific of this subtype and therefore constitute a potential therapeutic target.

Pathologists need to know this rare entity that can be a fortuitous discovery.

## Keywords

Crohn's disease; inflammatory bowel disease; low grade tubuloglandular adenocarcinoma; *IDH1* mutation; small bowel adenocarcinoma

## Observation

Un homme de 53 ans suivi pour une maladie de Crohn était hospitalisé en urgence pour un syndrome occlusif. Il présentait une altération de l'état général depuis un mois avec une perte de 13 kg, associée à des douleurs abdominales et un syndrome inflammatoire biologique. Le scanner abdominal montrait une sténose inflammatoire de la dernière anse iléale et des trajets fistuleux communiquant avec la paroi sigmoïdienne. Une résection iléo-caecale était réalisée.

L'examen macroscopique retrouvait une paroi iléale épaissie, indurée et blanchâtre, avec une lumière iléale sténosée (Figure 1). Microscopiquement, la paroi iléale était infiltrée par des glandes tubulées, très bien différenciées, de petite taille, avec souvent une disposition organoïde, organisées en lobules et travées (Figure 2A). Elles étaient bordées de cellules cubocylindriques au cytoplasme éosinophile, au noyau élargi, avec des atypies modérées, sans mitose (figure 2B). Il existait au contact immédiat des glandes une stroma réaction inflammatoire, peu desmoplasique. Elles s'insinuaient à travers toute la paroi iléale (Figure 2A).

A l'étude immunohistochimique, la tumeur exprimait de façon intense et diffuse CK, CDX2, S100P, mésothéline, p53 (Figure 3) et plus focalement CK20. Elle n'exprimait pas CK7, SATB2, BRAF et *IDH1*. L'index de prolifération Ki67 était évalué à 10%. La tumeur présentait un phénotype microsatellite stable (expression nucléaire conservée de *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* et *PMS2*).

L'étude en biologie moléculaire révélait des mutations de *IDH1* (c.394C>T, p.Arg132Cys) et de *TP53* (c.818G>A, p.Arg273His) sans mutation de *KRAS*, *BRAF* et des gènes du système MMR.

Quel est votre diagnostic ?

### Diagnostic proposé

Adénocarcinome tubulo-glandulaire de bas grade iléal compliquant une maladie de Crohn.

### Discussion

L'adénocarcinome tubulo-glandulaire de bas grade (ATGBG) est une entité rare, représentant moins de 1% des carcinomes colorectaux, mais environ 10% des carcinomes intestinaux associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il survient habituellement lorsque la maladie évolue depuis plus de 20 ans (1)

Vingt-sept cas ont été publiés dans la littérature, chez 13 hommes et 10 femmes, âgés de 28 à 58 ans (44,2 ans en moyenne d'âge). Dans 39% des cas les patients présentaient une MICI à type de maladie de Crohn, 56,5% à type de rectocolite ulcéro-hémorragique et 0.5% à type de colite indéterminée.

Les tumeurs siégeaient au niveau de l'iléon (22%) et du colon (78%) avec une distribution égale entre colons droit et gauche et mesuraient de 0,4 à 15 cm.

L'ATGBG prend le plus souvent la forme d'une tumeur sténosante, parfois exophytique mais il peut aussi être plan et difficile à visualiser à l'examen endoscopique (1,2).

Le diagnostic microscopique d'invasion se fait au faible grossissement. Les glandes tumorales sont très bien différenciées, uniformes, arrondies ou tubulées avec des atypies cytonucléaires de bas grade. Le stroma présente peu ou pas de réaction desmoplasique (3).

Sur 24 ATGBG décrits dans la littérature, 58 % étaient en continuité avec un adénocarcinome de type conventionnel, évoquant un continuum lésionnel. On dénombrait 3 tumeurs de stade T1, 7 tumeurs de stade T2, 13 tumeurs de stade T3 et 1 tumeur de stade T4. Parmi elles, 18% présentaient au moins une métastase ganglionnaire et seul un cas des métastases hépatiques.

Une co-expression de CK7 et CK20 est fréquente en immunohistochimie (69% des cas).

Une perte d'expression de hMLH1 en immunohistochimie est présente dans 55% des ATGBG (1). Cette forte prévalence est en faveur d'une instabilité microsatellitaire observée dans 15% des cancers colorectaux compliquant une MICI.

Dans une série de huit adénocarcinomes associés aux MICI, trois avaient une mutation somatique du gène *IDH1* (p.R132C, c.394C>T). L'isocitrate deshydrogénase (IDH) est une enzyme du cycle de Krebs qui catalyse l'oxydation d'isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate. En cas de mutation de son isoforme cytoplasmique (*IDH1*), l'isocitrate devient 2-hydroxyglutarate et ce dernier peut induire une hyperméthylation des îlots CpG et ainsi une instabilité génomique et une altération de la transcription de certains gènes.

La mutation du gène *IDH1* au niveau de tumeurs coliques serait spécifique des ATGBG (4). De plus, ont été rapportés deux adénocarcinomes mutés pour *IDH1* avec une mutation activatrice de *KRAS* associée (p.G12D, c.35G>A). L'analyse moléculaire représente donc une aide au diagnostic dans les cas difficiles.

Cette mutation de *IDH1* est également présente dans d'autres cancers, notamment dans certains gliomes et cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Récemment, l'ivosidenib, un inhibiteur de IDH1 a montré son efficacité dans le cholangiocarcinome intra-hépatique résistant aux chimiothérapies classiques, et pourrait constituer une alternative thérapeutique dans les ATGBG de stade avancé (5).

Bien que peu de données existent sur la survie de ces cancers, il semblerait que l'ATGBG ait un pronostic favorable sauf en cas d'association à un adénocarcinome colorectal de type conventionnel. Notre patient ne présentait aucun signe de récurrence ni de métastase après 6 mois de suivi.

L'ATGBG représente un challenge diagnostique pour le pathologiste, en raison de son caractère très bien différencié, et parfois de la difficulté de caractériser son aspect invasif sur des biopsies superficielles. Lorsqu'elles sont réalisées, les biopsies pré-opératoires intéressent en majorité des lésions sans caractère invasif évident (23,5% des lésions interprétées comme dysplasiques de bas grade, 12% des lésions dysplasiques de haut grade, et 23,5% des lésions de bas et de haut grade) et dans seulement 41 % des cas un adénocarcinome invasif typique

Il est important pour les pathologistes de connaître l'ATGBG, une entité rare. Il survient préférentiellement dans un contexte de MICI, et peut être de découverte fortuite aussi bien à l'examen macroscopique qu'en microscopie. Pour confirmer son diagnostic, le pathologiste pourra s'aider d'une étude immunohistochimique avec la p53, et pourra éventuellement s'appuyer d'une analyse moléculaire.

#### **Liens d'intérêt**

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

#### **Références**

1. Levi GS, Harpaz N. Intestinal Low-grade Tubuloglandular Adenocarcinoma in Inflammatory Bowel Disease: Am J Surg Pathol. 2006;30(8):1022-9.
2. Grolleau C, Pote NM, Guedj NS, Zappa M, Theou-Anton N, Bouhnik Y, et al. Small bowel adenocarcinoma complicating Crohn's disease: a single-centre experience emphasizing the importance of screening for dysplasia. Virchows Arch. 2017;471(5):611-7.
3. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. Cancers. 2019;11(7):1036.
4. Hartman DJ, Binion D, Regueiro M, Schraut W, Bahary N, Sun W, et al. Isocitrate Dehydrogenase-1 Is Mutated in Inflammatory Bowel Disease-associated Intestinal Adenocarcinoma With Low-grade Tubuloglandular Histology but Not in Sporadic Intestinal Adenocarcinoma: Am J Surg Pathol. 2014;38(8):1147-56.
5. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21(6):796-807.

## **Légendes des figures**

### **Figure 1** Tranche de section de la paroi iléale

La musculature est épaissie et la lumière est sténosée.

Section of the ileal wall

Thickening of the muscular layer and lumen stenosis.

### **Figure 2** Aspect microscopique

A. HE x 40. Glandes disposées en travées s'insinuant à travers la paroi iléale.

B. HE x 200. Atypies cytonucléaires de bas grade sans mitose.

Microscopic appearance

A. HE x 40. Trabecular pattern of glands infiltrating the ileal wall.

B. HE x 200. Low grade cytonuclear atypia without mitosis.

### **Figure 3** Immunohistochimie par l'anticorps anti-P53

Marquage nucléaire intense et circonférentiel par l'anticorps anti-P53.

Immunohistochemistry with the anti-P53 antibody

Intense circumferential staining with the anti-P53 antibody.





