

# Perte d'expression de BAP1 sur l'analyse histologique de naevus : quelles implications pour notre pratique clinique ?

Prix du meilleur cas clinique *Dermato Mag* congrès Dijon 2023

Caroline Biver Dalle<sup>1</sup>  
Frédéric Ansart<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatologue libérale, Saône ; présidente de l'Asfoder, Association des dermatologues de Franche-Comté

<sup>2</sup> Anatomocytologiste, laboratoire de pathologie Cypath, Besançon  
drbiverdalle@yahoo.fr

Avec l'émergence de nouvelles techniques immuno-histochimiques, le compte rendu histologique de naevus mentionne parfois la notion de « perte d'expression de BAP1, sans critère de malignité »... Qu'en est-il exactement ? Quelles implications cela a-t-il concrètement pour la prise en charge de nos patients ? En partant de trois cas cliniques, nous allons tenter d'y voir plus clair.

## Les cas cliniques

### Patient 1

Homme de 59 ans, sans antécédent notable, de phototype II, héliodermique.

Il consulte pour dépistage cutané et présente quelques lésions naeviques jonctionnelles peu



Figure 1. Profil naevique du patient.

inquiétantes (figures 1 et 2), mais aussi une lésion achromique de petite taille d'épaule droite, inclassable cliniquement (carcinome basocellulaire débutant ?) que je décide de cureter.

Et voici la réponse histologique.

### Clinique

Petite lésion fibreuse de l'épaule droite. Doute sur un carcinome basocellulaire.

### Caractères macroscopiques

Un fragment cutané mesurant 0,7 × 0,5 cm, comportant une lésion légèrement surélevée de 0,3 cm de grand axe.

### Examen microscopique

À l'examen microscopique, on observe une prolifération mélanocytaire dermique, soulevant légèrement l'épiderme de surface. Il n'y a pas de prolifération jonctionnelle. Cette prolifération dermique montre la présence d'un clone de cellules épithélioïdes, de grande taille, au cytoplasme acidophile plus ou moins abondant. Ces cellules possèdent des noyaux pléomorphes, augmentés de volume et plus ou moins nucléolés. On ne repère pas de mitose. Il s'y associe quelques



Figure 2. Lésion achromique peu spécifique d'épaule gauche.

éléments naeviques, de plus petite taille, d'allure commune. En périphérie, on note de rares petits foyers lymphocytaires.

L'étude immunohistochimique montre que la population épithélioïde a perdu l'expression de BAP1. On observe par ailleurs un marquage diffus pour le SOX10, le mélanA et BRAF V600E. On note un marquage hétérogène intense pour la P16. Il n'y a pas de marquage pour HMB45. Après application de l'anticorps antimarqueurs de prolifération Ki67, on repère quelques noyaux marqués dispersés (index de prolifération < 10 %).

L'exérèse est complète. Pas de critère de malignité dans cette prolifération mélanocytaire.

### Conclusion

Exérèse d'une lésion cutanée (épaule droite) : naevus dermique composite associant un contingent de naevus commun et un contingent de naevus ayant perdu l'expression de BAP1. L'exérèse est complète.

Ce type de lésion doit faire rechercher des antécédents personnels ou familiaux de mélanome cutané ou oculaire, de mésothéliome, du cancer du rein à cellules claires, ou d'une autre tumeur entrant dans le cadre du BAP1-cancer syndrome. leur présence doit faire rechercher une mutation germinale dans le cadre d'une consultation oncogénétique. Il peut être intéressant d'analyser en immunohistochimie d'autres proliférations mélanocytaires enlevées de manière précessive ou concomitante.

Pour ce patient, la consultation d'oncogénétique ne mettra pas en évidence de mutation délétère germinale de BAP1, mais un variant dans le gène

*MC1R*, à considérer comme un facteur de risque de mélanome.

### Patient 2

Homme de 35 ans, phototype II, antécédent familial de mélanome chez un oncle.

Anxieux, il consulte aussi pour dépistage cutané, sachant que son épouse est déjà suivie pour un phénotype naevique très dysplasique en vidéodermoscopie au cabinet. Il présente quelques petits naevus jonctionnels, une tache café au lait dorsale (*figure 3*), et me signale son naevus de lobe d'oreille droite (*figure 4*) car devenu prurigineux depuis quelques semaines...

Devant le caractère évolutif de la lésion d'oreille droite et l'anxiété du patient, j'en réalise l'exérèse et à nouveau, surprise sur le résultat d'analyse histologique : naevus dermique avec perte d'expression de BAP1. Adressé en consultation d'oncogénétique à la recherche d'une mutation germinale, les résultats sont toujours en attente. Ce diagnostic a profondément marqué le patient qui a présenté un syndrome dépressif réactionnel avec crises d'angoisse, rapidement résolutif grâce à un soutien psychologique adapté.

### Patient 3

Homme de 44 ans, de phototype III, aux plus lourds antécédents :

Au niveau personnel :

- lentiginose atypique : recherche de mutation de la voie RAS-MapK négative (2018) ;
- malformation rénale : rein unique et chirurgie d'uretère ;

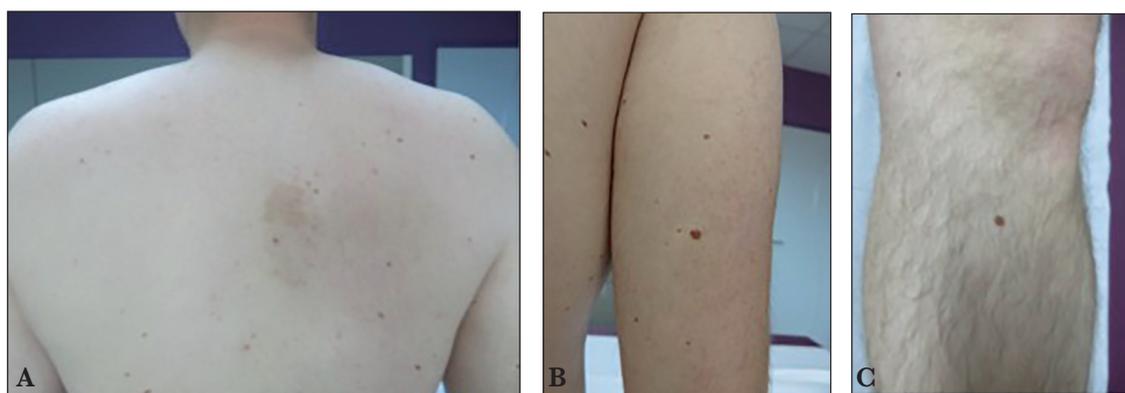


Figure 3. Profil naevique du patient.



Figure 4. Naevus dermique prurigineux d'oreille droite.

- bêtathalassémie mineure, mais avec hyperuricémie et néphropathie avec calcifications pyéliquies ;
- dyslexie.

Au niveau familial :

- cancer des os chez une tante et son grand-père paternel ;
- cancer des poumons chez son père ;
- cancer du rein chez un frère.

Ce patient est suivi depuis 2017 dans mon cabinet, initialement pour dépistage cutané, exploration d'abord de cette lentiginose atypique (figure 5) m'ayant conduite à l'adresser une première fois en consultation de génétique, compte tenu de la malformation associée des voies urinaires sans anomalie génétique syndromique trouvée.

Par la suite, je l'opère d'un lentigo scapulaire gauche d'allure dysplasique (figure 6), qui s'est confirmée à l'histologie comme présentant des atypies cytologiques ayant nécessité une exérèse élargie à 5 mm.

En 2020, à sa demande, je réalise le shaving d'une lésion achromique pendulaire axillaire



Figure 5. Lentiginose atypique.

droite, cliniquement évocatrice d'un simple naevus dermique ou neurofibrome, mais surprise histologique : « naevus composite associant un contingent de naevus communs et un important contingent de naevus ayant perdu l'expression de BAP1, sans critère de malignité ni atypie cytologique ».

Dans ce contexte, je complète l'exérèse de lésions similaires à chaque examen clinique :

- fin 2020, lésion similaire interfessière (figure 7), se confirmant à nouveau être un naevus composite avec perte d'expression de BAP1. L'avis en oncogénétique à la recherche d'une mutation germinale est demandé ;
- en 2021, exérèse de trois lésions d'allure similaire, ressemblant à de simple naevus dermique achromique : deux reviennent composites avec un contingent montrant une perte d'expression de BAP-1.
- en 2022 : naevus évolutif sus ombilical droit (figure 8), sur le suivi vidéodermoscopique. Et à nouveau, réponse de l'histologiste : naevus composite composite avec perte d'expression de BAP1.

L'aspect dermoscopique acquis rosé achromique médian correspond probablement au contingent épithélioïde porteur de la délétion de BAP-1.



Figure 6. Lentigo scapulaire gauche avec atypies cytologiques.



Figure 7. Naevus interfessier composite avec contingent porteur de l'inactivation de BAP1.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de critère dermoscopique avéré pour reconnaître ce contingent cellulaire.

Pour ce patient, la consultation d'oncogénétique va confirmer la mutation germinale constitutionnelle délétère du gène de *BAP1*, fortement suspectée devant la multiplicité des naevus porteurs de la délétion de *BAP1*. Ce patient est donc porteur du syndrome *BAP1*, justifiant une surveillance adaptée que nous allons détailler.

Le dépistage familial a permis de détecter une mutation germinale délétère de *BAP1* chez son frère aîné ayant déjà un antécédent de cancer de rein.

### Discussion

Situé sur le chromosome 3, le gène *BAP1* (*BRCA1-associated protein 1*) est un gène suppresseur de tumeur, initialement décrit en 1996.

La transmission de deux chromosomes déjà mutés pour *BAP1* est létale. Pour qu'il y ait perte d'expression du gène *BAP1*, il faut :

- soit que les deux copies du gène présentent une mutation : mutation forcément somatique, pas dans toutes les cellules du corps (car mutation homozygote germinale délétère de *BAP1* = létale) ;
- soit l'association d'une mutation germinale sur une copie du gène *BAP1* (dans toutes les cellules du corps) + l'apparition d'une autre mutation acquise (= somatique) sur la deuxième copie du gène *BAP1* : modèle de « double hit » allélique de Knudson.

Parmi les patients présentant, sur leur naevus, une délétion *BAP1* :

- seuls 12 à 15 % sont porteurs d'une mutation germinale ;

- les autres sont des mutations somatiques (= acquises) *de novo* au sein du naevus.

Le syndrome *BAP1* définit la présence d'une mutation germinale sur l'un des allèles de *BAP1*.

Il a été estimé qu'environ 10 % des mélanomes montrent une perte d'expression de *BAP1* sans mutation germinale sous-jacente.

La manifestation cutanée la plus fréquente de la perte d'expression de *BAP1* se traduit par les tumeurs mélanocytaires cutanées atypiques : *BAPomes* ou *MBAITs* (*melanocytic BAP-1 mutated atypical intradermal tumors*).

Ils surviennent souvent en zones photo-exposées.

Au sein d'un naevus préexistant d'allure dermique, un contingent épithélioïde, correspondant au contingent cellulaire ayant perdu l'expression de *BAP1*, va conduire à une augmentation de volume d'un naevus d'allure dermique ± manifestations inflammatoires (prurit, gêne). Pouvant survenir dès l'enfance, ces *BAPomes* sont de pronostic indéterminé, classés dans la catégorie des mélanocytomes de bas grade (au même titre que les *DPN* par exemple), la transformation maligne restant rare.

Ils sont présents chez deux tiers des sujets porteurs de la mutation germinale *BAP1*, mais existent de façon sporadique, dans le cadre d'une mutation somatique, alors isolée.

Ces lésions nécessitent une exérèse complète (marges habituelles de 2 mm).

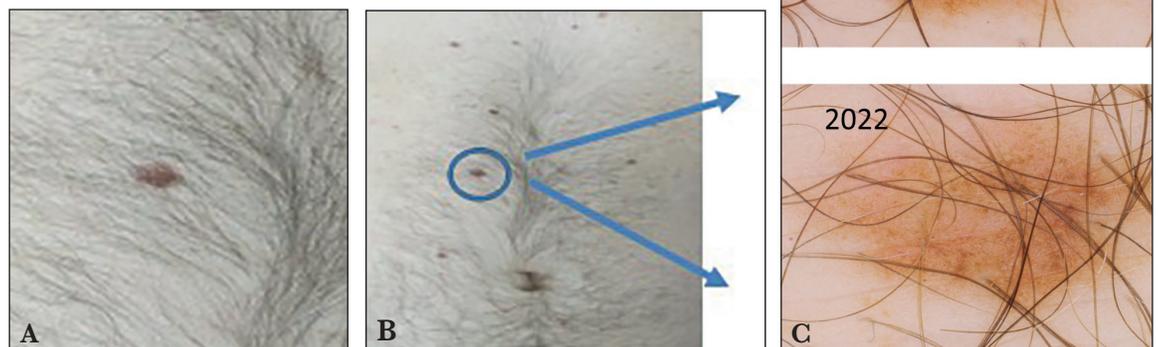


Figure 8. Naevus abdominal sus-ombilical droit.

La multiplicité de ce type de lésions est le mode de dépistage le plus fréquent de l'atteinte germinale.

En histologie (*figure 9*), on retrouve généralement l'aspect composite avec un clone dermique de cytologie épithélioïde et naevocytoïde atypique  $\pm$  infiltrat lymphocytaire, avec souvent un naevus adjacent composé. Il peut aussi exister des formes entièrement épithélioïdes où le contingent naevique commun de départ a disparu.

Un BAPome sans autres critères d'atypies ou de malignité est classé selon l'Organisation mondiale de la santé dans la catégorie des mélanocytomes de bas grade, mais il existe, comme pour les autres familles de naevus, un continuum lésionnel avec également des formes qui seront classées en mélanocytomes de haut grade et d'autres en mélanomes (mais rares) en fonction des critères anatomopathologiques. De ce fait, la marge d'exérèse recommandée dépend de cette classification (2 mm pour un BAPome classique, entre 5 et 10 mm si mélanocytome de haut grade).

Devant la découverte d'un naevus avec perte d'expression de BAP1, il est recommandé de tester en immunohistochimie tous les autres naevus connus chez le patient, car la mise en évidence de deux lésions avec perte d'expression de BAP1 est très en faveur d'une mutation germinale.

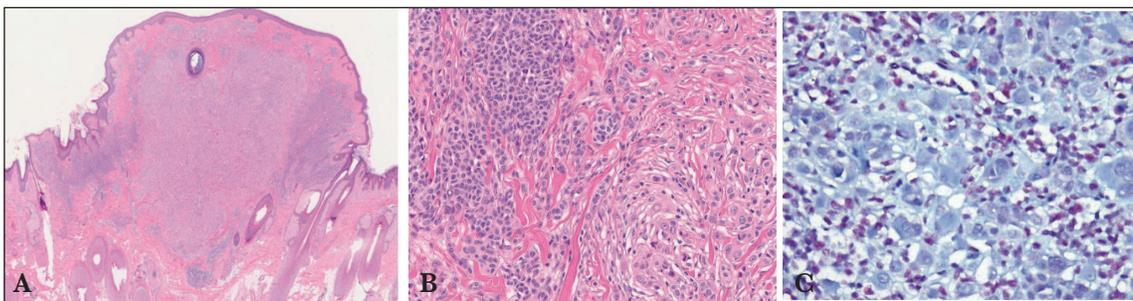
Lorsqu'une mutation délétère germinale de BAP1 est mise en évidence lors des recherches d'oncogénétique, on parle alors de syndrome BAP1, qui prédispose au :

- mélanome choroidien :
  - altération de BAP1 = événement secondaire survenant après la mutation « driver » d'une protéine G,

- la présence de la délétion de BAP1 est un facteur de mauvais pronostic car augmente le risque métastatique,
- on estime à 60% les mutations somatiques de BAP1 au sein de ce type de tumeur versus 4% de mutation germinale ;
- mélanome cutané :
  - mutation somatique de BAP1 retrouvées dans 20 % des mélanomes desmoplastiques, avec pronostic plus défavorable,
  - pour les mélanomes survenant dans un contexte de syndrome BAP1, ce sont surtout des types SSM ;
- mésothéliome :
  - à l'inverse, la perte d'expression de BAP1 est un facteur de bon pronostic,
  - on estime à 60 % les mutations somatiques de BAP1 au sein de ce type de tumeur *versus* environ 5 % de mutation germinale ;
- carcinome rénal à cellules claires :
  - l'altération de BAP1 est un événement secondaire après la mutation « driver » du gène *VHL*,
  - cela conduit à un grade histologique plus élevé (grade nucléolaire OMS/ISUP 3 et 4),
  - le pronostic évolutif est alors plus péjoratif, avec une estimation de la fréquence de mutation somatique de BAP1 inférieure à 20%,
  - mais plus grande radio sensibilité.

Plus rarement, a été décrits un surrisque de :

- méningiome : rare, mais décrit ;
- carcinomes basocellulaires (CBC) : trois articles évoquent la présence de CBC multiples « standard » en zone photo-exposée en contexte de syndrome BAP1 (mutation germinale) ;
- cholangiocarcinome : perte de fonction de BAP1 décrite dans 20 à 26 % des cas pour les formes intrahépatiques, pouvant être associée



**Figure 9.** **A.** À faible grossissement, naevus exophytique qui est composite. Au centre, la composante qui a perdu BAP1 : il s'agit de la zone plus rose. Et au pourtour, de petits secteurs plus foncés qui correspondent au naevus commun. **B.** Au plus fort grossissement, à droite la composante qui a perdu BAP1 : cellules plus grandes, au cytoplasme plus abondant et rose, décrites comme des cellules épithélioïdes. À gauche, éléments naeviques communs, plus petits, au cytoplasme plus réduit. **C.** Immunohistochimie à fort grossissement. En rouge : marquage de noyaux de lymphocytes par BAP1 (BAP1 devant être exprimé normalement dans toutes les cellules de l'organisme). Entre, en bleu, grandes cellules épithélioïdes naeviques qui ne montrent pas de marquage de leur noyau, donc avec perte d'expression de BAP1.

à une mutation germinale, conférant alors un caractère agressif à la tumeur.

De ces différents surrisques découle la surveillance proposée après consultation d'oncogénétique face à la présence d'une mutation germinale délétère de BAP1 :

- suivi ophtalmique annuel dès 11 ans, avec fond d'œil ;
- examen dermatologique annuel/autosurveillance/photoprotection ;
- pas de dépistage recommandé pour le mésothéliome qui reste rare, uniquement sur point d'appel clinique ;
- surveillance rénale par échographie abdominale annuelle ± IRM ;
- dépistage familial des apparentés à partir de 18 ans.

Vous n'allez dorénavant plus voir les naevus dermiques achromiques, semblant jusqu'alors anodins, de la même façon. Une confrontation histologique semble être recommandée devant

des lésions de ce type qui se mettent à être symptomatiques : augmentation de taille, prurit... notamment si antécédents familiaux ou personnels de cancers évocateurs.



### Remerciements

Remerciements au Dr Arnaud de La Fouchardière (biologie moléculaire, centre Léon-Bérard de Lyon) pour ses explications téléphoniques.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

### Bibliographie :

<https://impactgenetics.com/testing-services/bap1-tumor-predisposition-syndrome-bap1-tpds/bap1-tpds-info-patients-clinicians/>

Reignau M, de la Fouchardière A, Granel-Brocard F, et al. Syndrome BAP1 : le dermatologue en 1<sup>re</sup> ligne pour le diagnostic de ce nouveau syndrome oncogénétique ! *Ann Dermatol Ven* 2014 ; 141 : 384.

de la Fouchardière A. BAP1 : un gène aux multiples fonctions impliqué dans de nombreux processus tumoraux. *Correspondances en onco-thérapiologie* 2017.

Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 1328-40.