

Réflexion autour d'un cas

Mathilde BUGADA - interne

Pr Sophie COLLARDEAU-FRACHON

Journée SOFPROET 18/06/2021

Contexte clinique

- ▶ Nourrisson de sexe **féminin**
- ▶ **2 mois**
- ▶ Découverte sans vie dans son lit par ses parents, vers 09 heures 00 du matin, allongée **sur le dos**.
- ▶ Dernier biberon à 23 heures 00 la veille.
- ▶ Dormait dans un lit en turbulette, avec une **couverture** et des **peluches**.
- ▶ **Tabagisme** dans l'habitation.
- ▶ Température de la chambre : 20° c.

Journée SOFFOET 18/06/2021

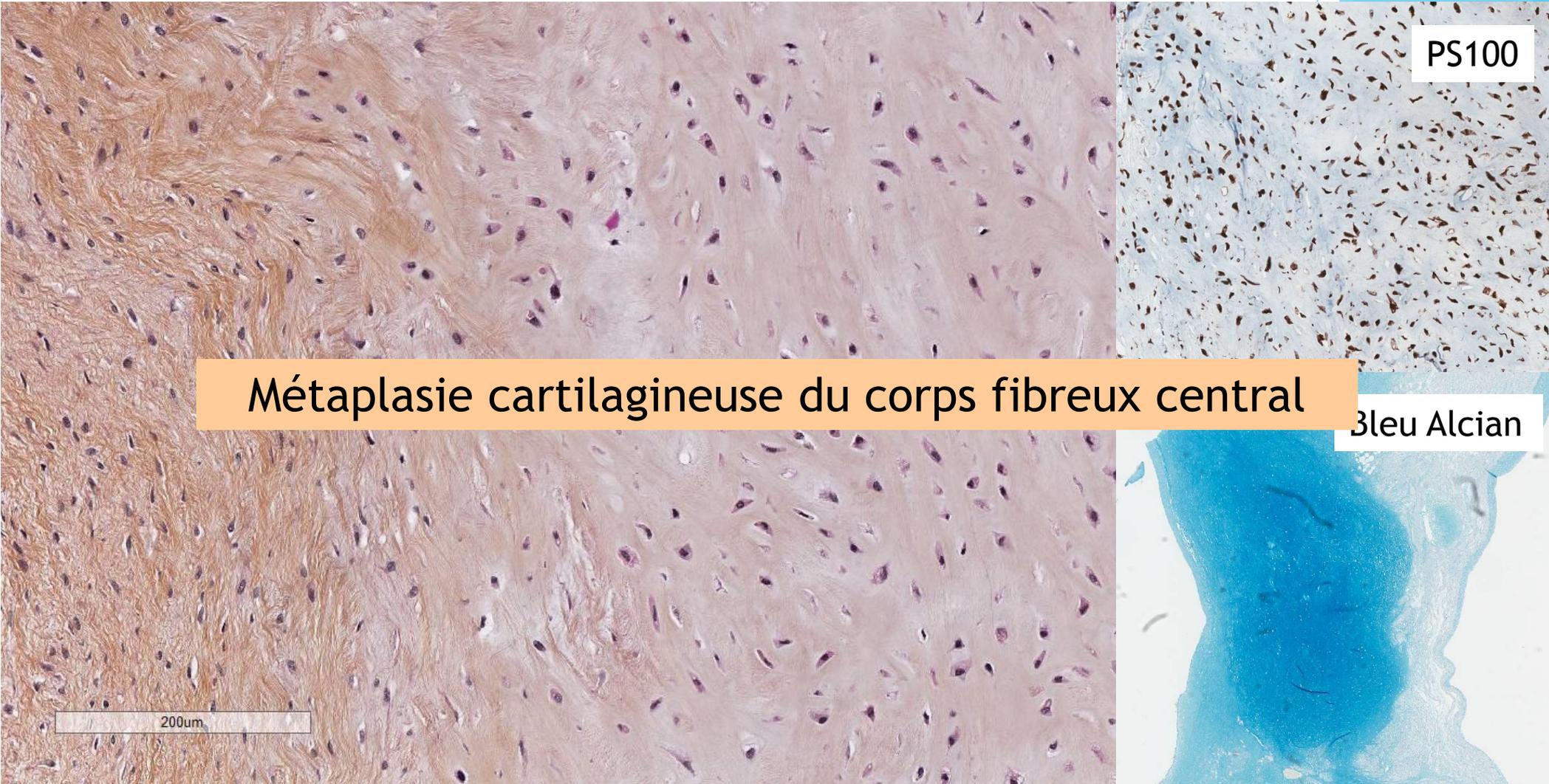
Autopsie et bilan biologique/toxicologique

- ▶ Bilan initial biologique, métabolique et infectieux, toxicologique : RAS
- ▶ Etude génétique cardiaque en cours.
- ▶ **Autopsie** :
 - ▶ Absence de lésion macroscopique aigue pouvant expliquer le décès.
 - ▶ Hyperplasie thymique
 - ▶ Discrète pancréatomégalie
 - ▶ Absence de lésion traumatique
 - ▶ Absence de dysmorphie ou de malformation excepté un aspect fusionné de la jonction chondro-costale de K4 K5 K6 à droite, sans élément en faveur d'une origine traumatique.
 - ▶ Aspect congestif des organes, multiples pétéchies et aspect hypergonflé des poumons.
- ▶ Biopsies per-autopsiques (virologie, bactériologie) : RAS



NAV



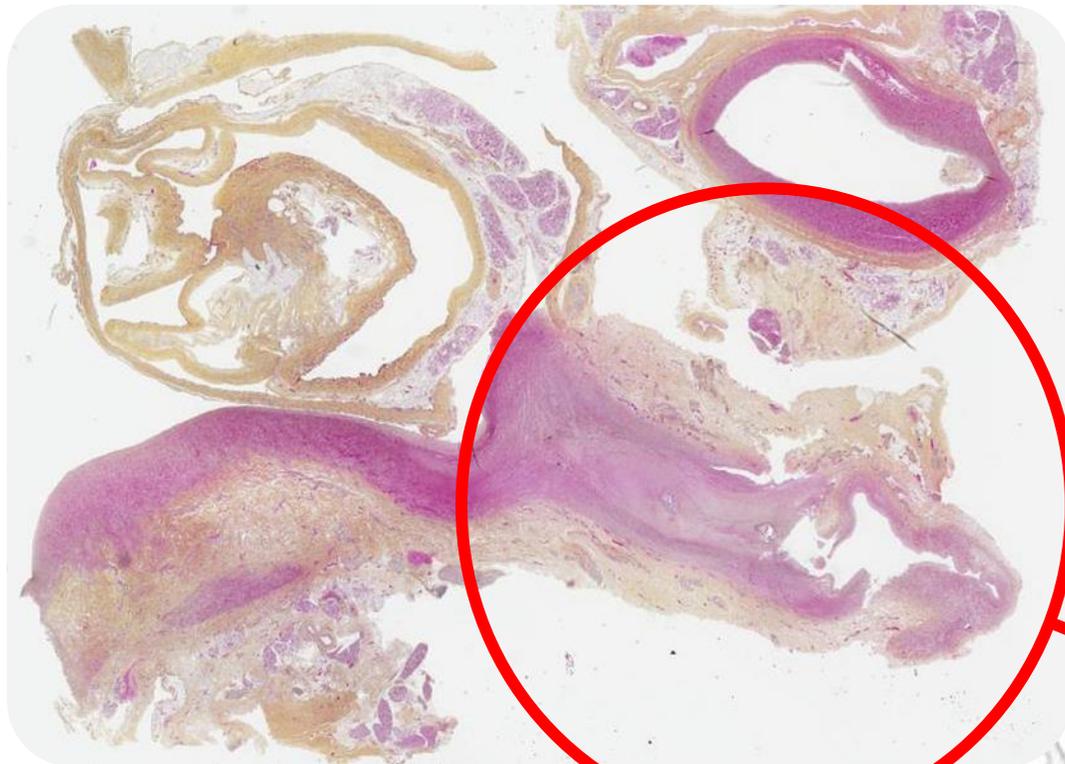


Métaplasie cartilagineuse du corps fibreux central

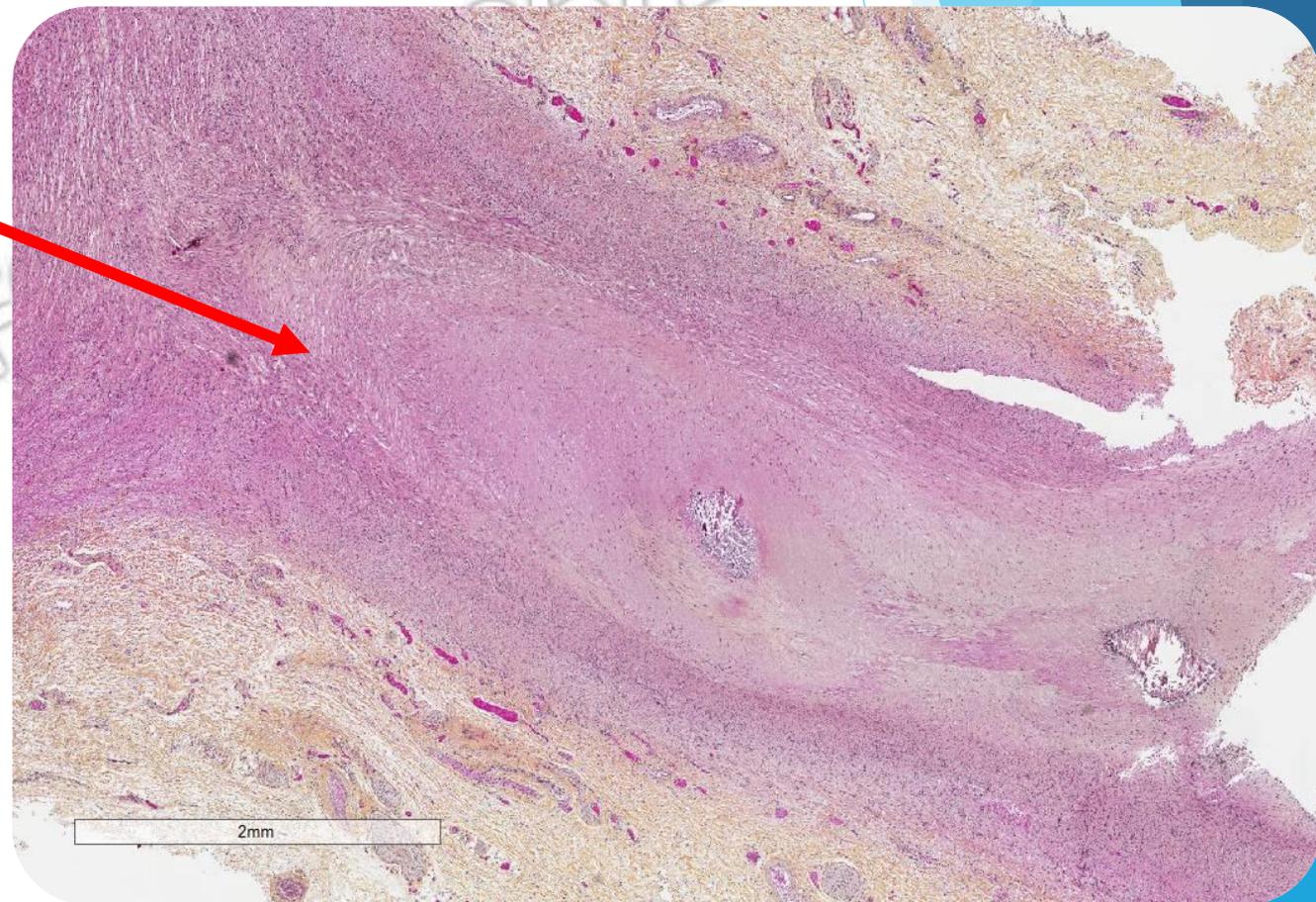
PS100

Bleu Alcian

200µm

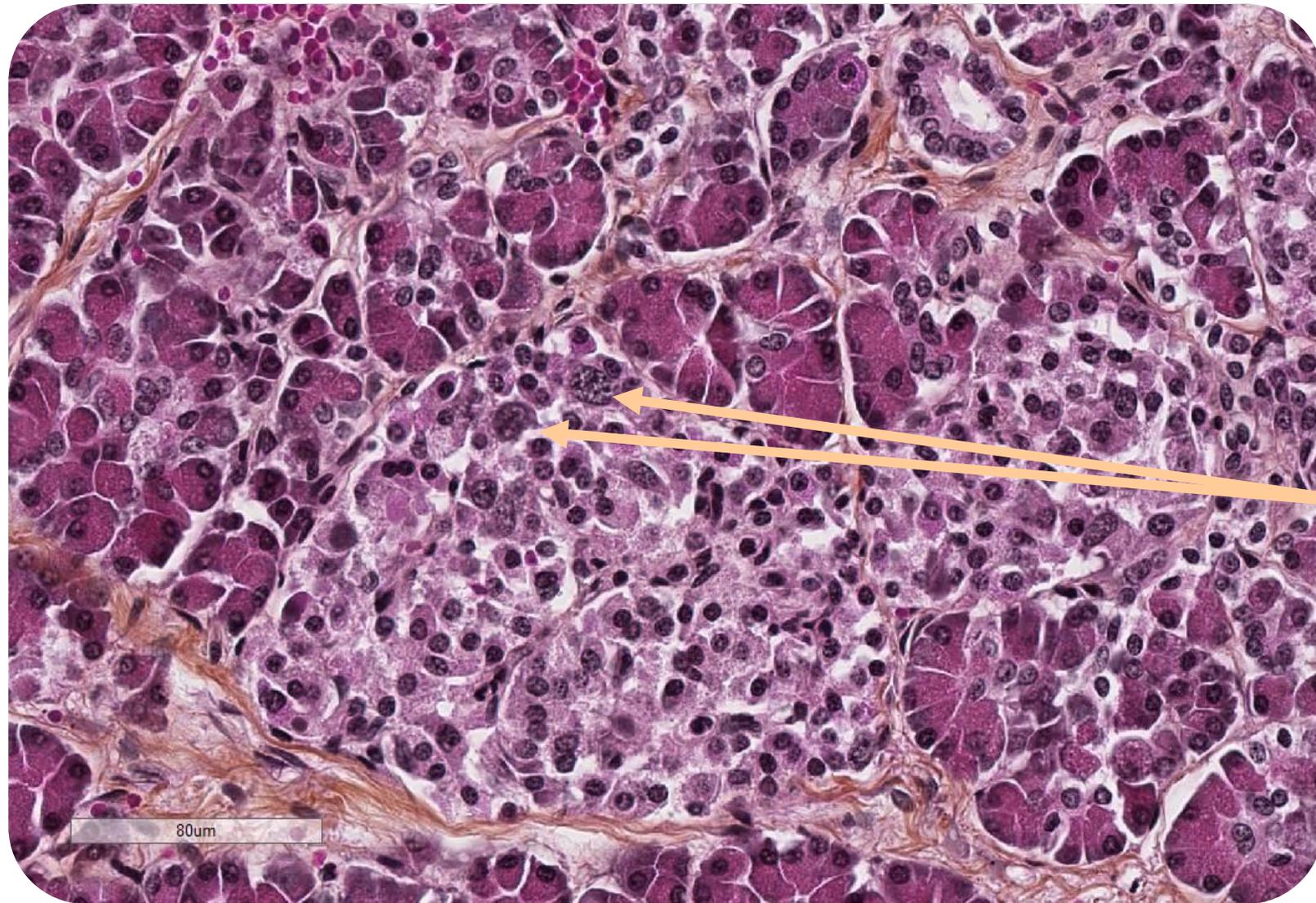


Oblitération calcifiée
d'un gros tronc artériel



2021

Nucléomégalie
dans les îlots de
Langerhans

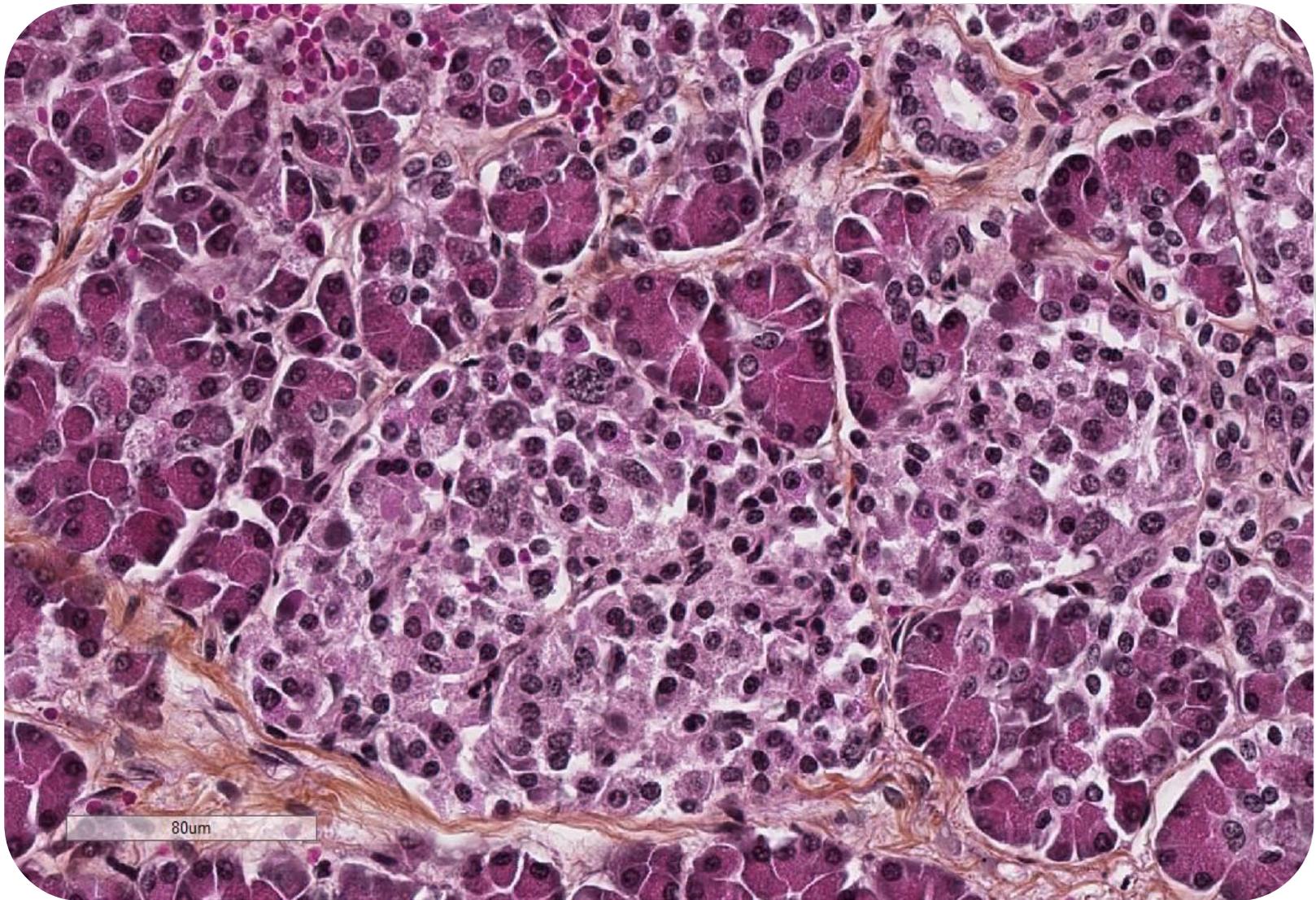


PANCREAS



2021

Hyperinsulinisme?



PANCREAS



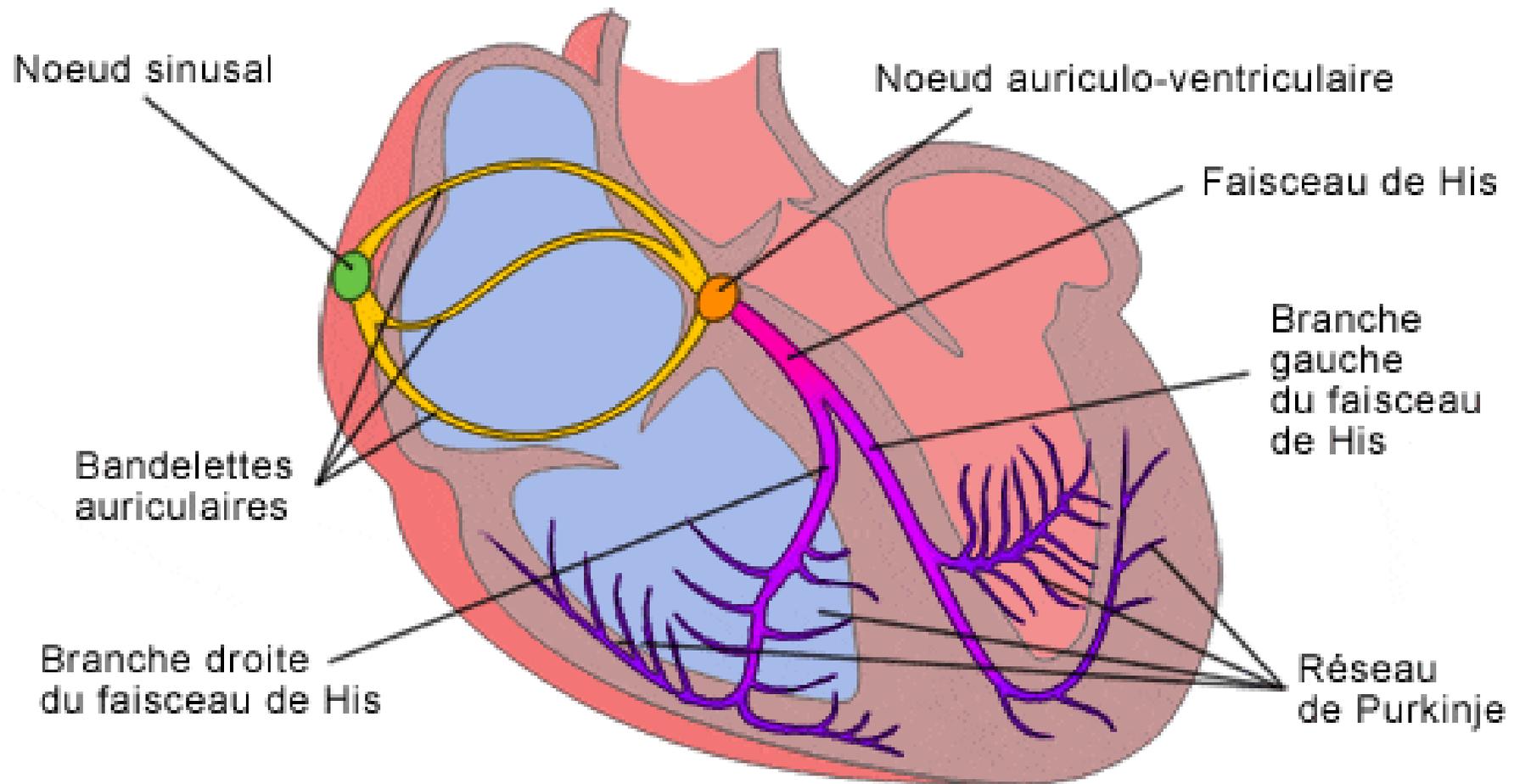
Que conclure?

- ▶ Absence d'anomalie aigue pouvant expliquer le décès
- ▶ Présence de 3 anomalies microscopiques
 - ▶ Métaplasie cartilagineuse du corps fibreux central
 - ▶ Oblitération calcifiée d'une artère de gros calibre à proximité de la base du cœur
 - ▶ Nucléomégalie focale des cellules des îlots de Langerhans :
 - ▶ Hyperinsulinisme?

Journée SOFEOET 18/06/2021

Métablasie cartilagineuse du corps fibreuse central

Journée SOFFROET 18/06/2021



Que dit la littérature?

Lésions du système de conduction cardiaque (SCC) décrites dans les MIN:

- ▶ Dégénérescence
- ▶ Dispersion du faisceau de His
- ▶ Fibres de Mahaim
- ▶ Métahyperplasie cartilagineuse
- ▶ Persistance de la dispersion fœtale
- ▶ Faisceau de His latéralisé à gauche
- ▶ Faisceau droit ou gauche intramural
- ▶ Hémorragie de la jonction AV
- ▶ Septation de la bifurcation
- ▶ Dispersion du NAV
- ▶ Hypoplasie du NS
- ▶ Nœud de Zahn
- ▶ Hypoplasie du faisceau de His
- ▶ Duaslisme du faisceau de His
- ▶ Voies accessoires
- ▶ Infiltration par du tissu adipeux

LJ Szylabski, Pediatric and Developmental Pathology, 2019

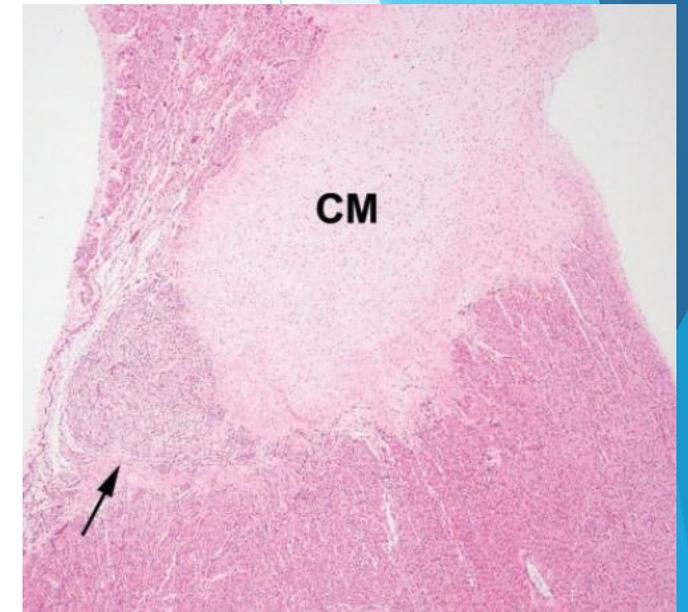
Matturri, Cardiovascular Pathology, 2000

Stephen D. Cohle, Academic Forensic Pathology, 2011

Que dit la littérature?

Lésions du système de conduction cardiaque (SCC) décrites dans les MIN:

- ▶ Dégénérescence
- ▶ Dispersion du faisceau de His
- ▶ Fibres de Mahaim
- ▶ **Métahyperplasie cartilagineuse**
- ▶ Persistance de la dispersion fœtale
- ▶ Faisceau de His latéralisé à gauche
- ▶ Faisceau droit ou gauche intramural
- ▶ Hémorragie de la jonction AV
- ▶ Septation de la bifurcation
- ▶ Dispersion du NAV
- ▶ Hypoplasie du NS
- ▶ Nœud de Zahn
- ▶ Hypoplasie du faisceau de His
- ▶ Duasisme du faisceau de His
- ▶ Voies accessoires
- ▶ Infiltration par du tissu adipeux



Anomalies aussi décrites dans des cas où le décès était expliqué autrement!
Pas de différence significative avec un groupe de cas contrôle

Que dit la littérature?

Lésions du système de conduction cardiaque (SCC) décrites dans les MIN:

- ▶ **Dégénérescence**
- ▶ Dispersion du faisceau de His
- ▶ Fibres de Mahaim
- ▶ Métahyperplasie cartilagineuse
- ▶ Persistance de la dispersion fœtale
- ▶ Faisceau de His latéralisé à gauche
- ▶ Faisceau droit ou gauche intramural
- ▶ Hémorragie de la jonction AV
- ▶ Septation de la bifurcation
- ▶ Dispersion du NAV
- ▶ Hypoplasie du NS
- ▶ Nœud de Zahn
- ▶ Hypoplasie du faisceau de His
- ▶ Duasisme du faisceau de His
- ▶ Voies accessoires
- ▶ Infiltration par du tissu adipeux

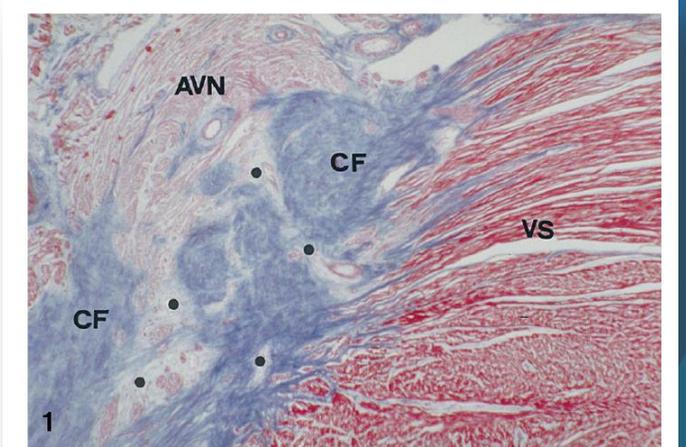
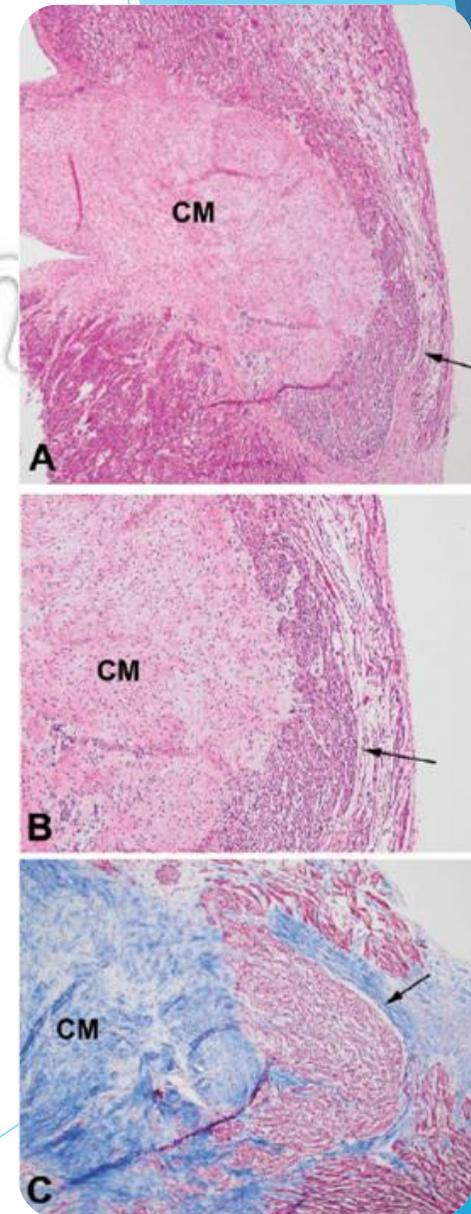


Figure 1. Islets of resorptive degeneration (●), located at the periphery of the atrio-ventricular node (AVN) and embedded in the central fibrous body (CF). Abbreviation: VS = ventricular septum. (Trichromic Heidenhain, ×20.)

Réaction **physiologique** mais **exagérée** dans les MSN?

Métahyperplasie cartilagineuse

- ▶ **Corps fibreux central** : subdivision du fibrosquelette cardiaque à travers laquelle passe le faisceau de His.
- ▶ **Fibroblastes pluripotents** pouvant produire de l'os ou du cartilage.
- ▶ Peut comprimer le NAV ou désorganiser le faisceau de His
- ▶ Matturi et al. : 4,16% des décès expliqués et 5,79% des morts subites.
- ▶ Ottaviani et al. : 20% MIN et 18% décès intra-utéro expliqués.
- ▶ Notion de **VULNERABILITE** :
 - ▶ Métaplasie + facteur déclenchant = R d'arythmie et mort subite.

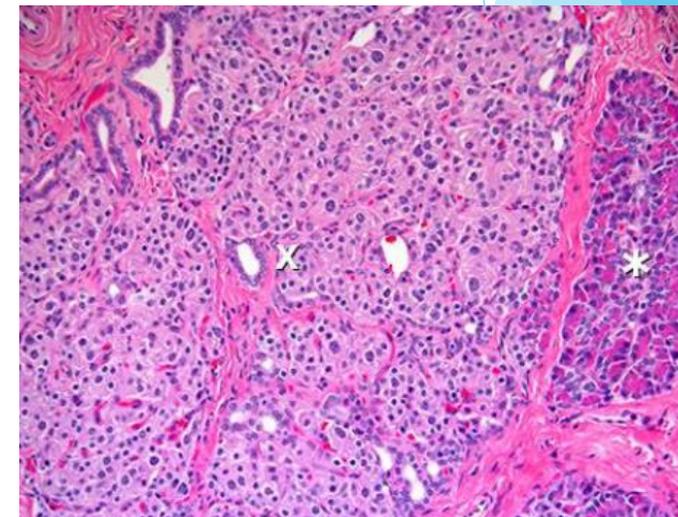
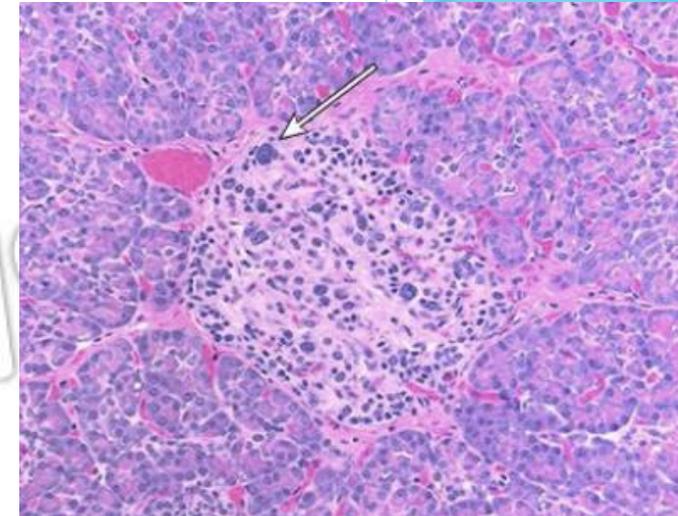


Nucléomégalie et hyperinsulinisme congénital

Journée SOFPOET 18/06/2021

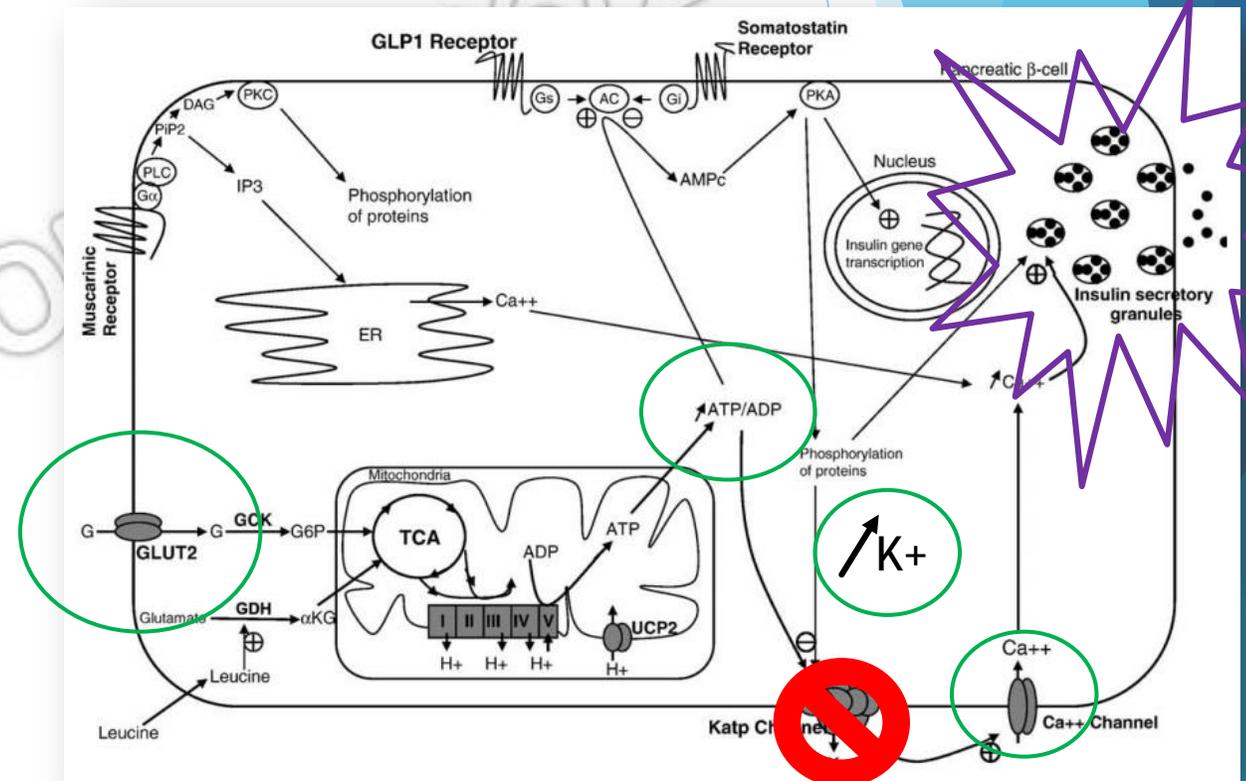
Hyperinsulinisme congénital

- ▶ Groupe de maladies génétiques
- ▶ Hypoglycémies secondaires à une sécrétion inadaptée d'insuline par les cellules bêta pancréatiques
- ▶ Cause fréquente d'hypoglycémie durant la petite enfance.
- ▶ Risque de lésions cérébrales
- ▶ Isolé >> syndrome génétique (Beckwith-Wiedemann, Turner ...).
 - ▶ Rechercher autres malformations !!!
- ▶ Traitement médicamenteux (diazoxide, analogues de la somatostatine...) ou chirurgical
- ▶ Génétique variable, parfois aucune altération génétique n'est mise en évidence



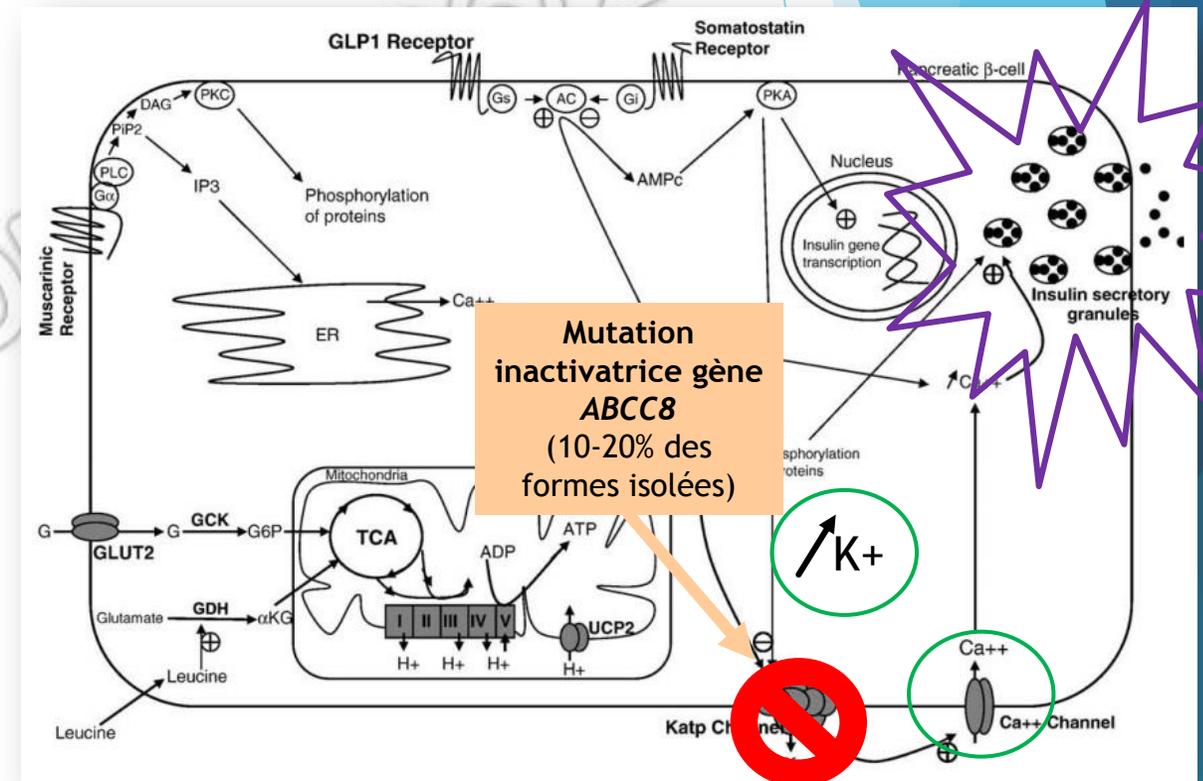
Hyperinsulinisme congénital

- ▶ Groupe de maladies génétiques
- ▶ Hypoglycémies secondaires à une sécrétion inadaptée d'insuline par les cellules bêta pancréatiques
- ▶ Cause fréquente d'hypoglycémie durant la petite enfance.
- ▶ Risque de lésions cérébrales
- ▶ Isolé >> syndrome génétique (Beckwith-Wiedemann, Turner ...).
- ▶ Rechercher autres malformations !!!
- ▶ Traitement médicamenteux (diazoxide, analogues de la somatostatine...) ou chirurgical
- ▶ Génétique variable, parfois aucune altération génétique n'est mise en évidence



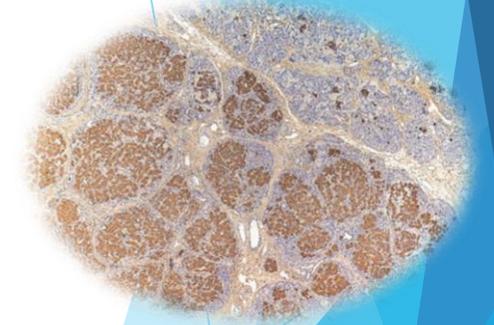
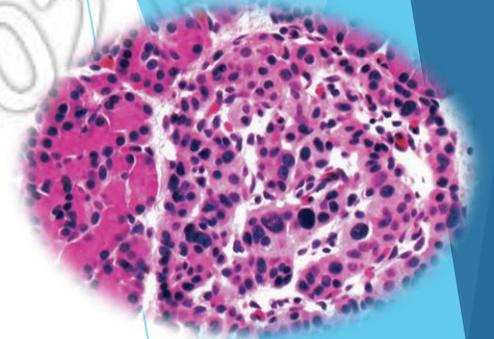
Hyperinsulinisme congénital

- ▶ Groupe de maladies génétiques
- ▶ Hypoglycémies secondaires à une sécrétion inadaptée d'insuline par les cellules bêta pancréatiques
- ▶ Cause fréquente d'hypoglycémie durant la petite enfance.
- ▶ Risque de lésions cérébrales
- ▶ Isolé >> syndrome génétique (Beckwith-Wiedemann, Turner ...).
 - ▶ Rechercher autres malformations !!!
- ▶ Traitement médicamenteux (diazoxide, analogues de la somatostatine...) ou chirurgical
- ▶ Génétique variable, parfois aucune altération génétique n'est mise en évidence



Hyperinsulinisme congénital

- ▶ **Forme diffuse** : cellules β hyperactivées (nucléomégalie) sont observées dans tout le pancréas, l'architecture pancréatique étant normale par ailleurs
- ▶ **Forme focale** : une lésion pancréatique limitée en taille constituée d'un amas hyperplasique de cellules β hyperactivées ; les cellules β en dehors de la lésion sont normales
- ▶ **Forme atypique** : cellules β hyperactivées ne sont présentes que dans une ou plusieurs régions pancréatiques.



Suchi et al, Pediatric and Developmental Pathology, 2003

Hyperinsulinisme congénital

- ▶ **Forme diffuse** : cellules β hyperactivées (nucléomégalie) sont observées dans tout le pancréas, l'architecture pancréatique étant normale par ailleurs
- ▶ **Forme focale** : une lésion pancréatique limitée en taille constituée d'un amas hyperplasique de cellules β hyperactivées ; les cellules β en dehors de la lésion sont normales
- ▶ **Forme atypique** : cellules β hyperactivées ne sont présentes que dans une ou plusieurs régions pancréatiques.

Ttt médicamenteux ou
pancréatectomie quasi-totale

Pancréatectomie
partielle

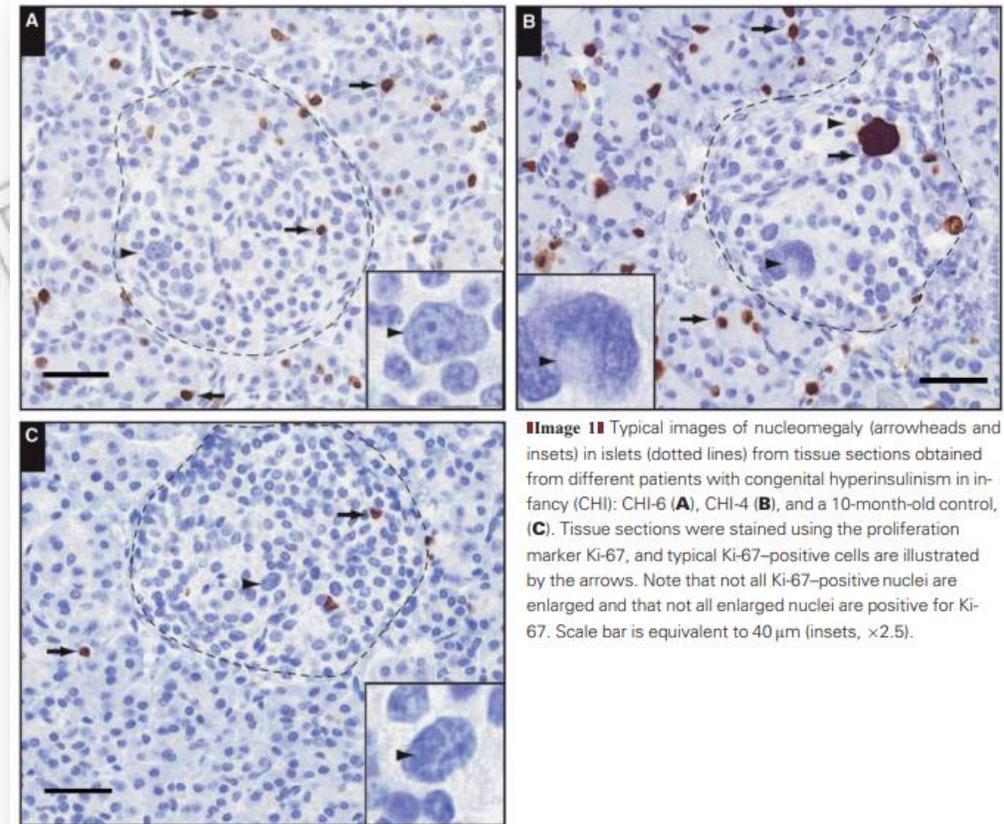
+/- chirurgie

Enhanced Islet Cell Nucleomegaly Defines Diffuse Congenital Hyperinsulinism in Infancy but Not Other Forms of the Disease

Bing Han, MSc,¹ Melanie Newbould, MD,² Gauri Batra, MD,² Edmund Cheesman, MD,² Ross J. Craigie, MD,³ Zainab Mohamed, MD,^{1,4} Lindsey Rigby,⁴ Raja Padidela, MD,⁴ Mars Skae, MBChB,⁴ Aleksandr Mironov, PhD,¹ Tobias Starborg, PhD,¹ Karl E. Kadler, PhD,¹ Karen E. Cosgrove, PhD,¹ Indraneel Banerjee, MD,⁴ and Mark J. Dunne, PhD¹

- ▶ Nucléomégalie observée dans toutes les formes de CHI et dans population contrôle
- ▶ Population contrôle : nucléomégalie de 0,1% des cellules NE et dans 22% des îlots de langherans
- ▶ CHI : incidence de nucléomégalie plus élevée!!

CHI-D ++: nucléomégalie dans >1/3 des îlots (71%) et quand ≥2 noyaux augmentés de taille dans ≥ 10% des îlots.



Conclusion de notre cas

- ▶ Décès de cause naturelle.
- ▶ Pas de lésion aigue pouvant expliquer le décès.
- ▶ Etat antérieur cardiaque caractérisé par une **métaplasie cartilagineuse du corps fibreux central**, pathologie susceptible d'être à l'origine de **troubles du rythme cardiaque** et de **mort subite**, associée à une **oblitération calcifiée d'un gros tronc artériel**
- ▶ **Discrète pancréatomégalie** avec lésions de **nucléomégalie dans les îlots de Langerhans** pouvant témoigner d'un **hyperinsulinisme** :
 - ▶ à confronter avec la glycémie.

Conclusion

- ▶ Importance +++ du **prélèvement du système de conduction cardiaque**
- ▶ **Toute anomalie n'est pas synonyme de décès!**
- ▶ Prendre en compte le **contexte clinique** !
 - ▶ ATCD de troubles du rythme? (ECG disponible?)
- ▶ Etude à fort grossissement des **noyaux des îlots de Langerhans pancréatiques**
- ▶ Nucléomégalie diffuse? Par foyers?
- ▶ CHI « diffuse » :
 - ▶ Nucléomégalie >1/3 des îlots
 - ▶ ≥ 2 noyaux augmentés de taille dans $\geq 10\%$ des îlots.

Je vous remercie de votre attention!

Journée SOFFOET 18/06/2021