

A severe anti MDA-5 antibodies associated amyopathic dermatomyositis

Dermatomyosite amyopathique sévère à auto anticorps anti MDA-5

Mounira El Euch , Wifak Bani, Madiha Mahfoudhi, Fatima Jaziri, Khaoula Ben Abdelghani, Sami Turki, Taïeb Ben Abdallah.
Hôpital Charles Nicolle de Tunis / Université de Tunis El Manar

Anti MDA-5 antibodies represent actually a new diagnostic tool during amyopathic dermatomyositis (ADM) [1]. The first identification of these antibodies was performed in 2005 through Asian cohorts as melanoma differentiation antigen 5 [2]. They are known to be associated with severe lung damage [3]. Our aim through this case report is to increase awareness about the severity of anti MDA-5 antibodies associating ADM and to incite physicians to look for these antibodies once ADM is diagnosed.

Observation

A 55 year old man was admitted for fever and joint inflammatory pain in ankles, knees, wrists, the small joints of the hands as well as the proximal interphalangeal and metacarpophalangeal joints. Skin examination has revealed Gottron papules, an erythematous lesion of elbow and digital necrosis of the fifth left finger (figure n°1).



Figure 1 : Gottron papules with trophic disorders of the fifth left finger.

The patient presented also arthritis of the digital metacarpo phalangeal joint. All peripheral pulses were present. Laboratory tests found white blood cells $1.217 \times 10^9/L$, hemoglobin 12,6 g/dl, platelets $200 \times 10^9/L$, creatinine 8 mg/l, alanine transaminase 150 U/L, aspartate aminotransferase 209 U/L, bilirubin 7,6 $\mu\text{mol/l}$, gamma GT 93 U/l, PAL 262 U/l, sodium 138

mmol/l, potassium 4 mmol/l, C reactive protein (CRP) 42mg/l, erythrocyte sedimentation 85mm at the first hour, LDH 299 U/l, CPK 33 U/l. Arterial blood gazometric parameters were the following: pH =7,47; pCO_2 =37 mmHg, pO_2 =75mmHg, HCO_3^- = 26,9mmol/l; SaO_2 = 96%. The different sets of blood cultures and viral serology (HIV, hepatitis B and C, parvovirus B19, EBV, CMV) were negative. Antinuclear antibodies, anti-scl70, SSA, SSB, JO1, anti mitochondria and the smooth muscle were all negative. However both positivity of anti-CCP antibodies (269,6 IU/ml) and anti MDA-5/CADM (140 IU/ml) was observed. Rheumatoid factor was at 160 U/ml with Latex and 80 IU/ml in the reaction of Waaler Rose. Tumor markers were negative (αFP =6.3 ng/ml; ACE =6.7 ng/ml; CA-125 =6.7 IU/ml; CA 19-9 =42 IU/ml). Trans-thoracic echography excluded any signs of infectious endocarditis. The electromyogram was normal. Chest x-ray has highlighted a bilateral reticulo-nodular syndrome. Respiratory functional explorations showed a slight restrictive syndrome. Thoracic CT illustrated reticulo- alveolar bilateral infiltration on the upper and lower lobes referring to interstitial lung disease (figure n°2). The nail fold capillaroscopy showed reduced capillary density without enlarged capillary.

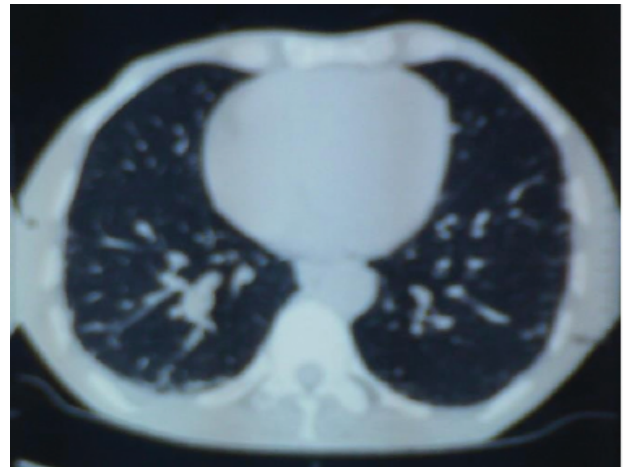


Figure 2 : CT scan showing bilateral reticulo- alveolar infiltration on the upper and lower lobes referring to interstitial lung disease.

The patient was diagnosed with possible ADM before specific cutaneous signs without muscle involvement and the positivity of the anti MDA-5 antibodies. He was treated by corticotherapy (prednisone 1 mg/kg/day) in combination with azathioprine with favourable response initially. But a month later, the patient presented with fever at 40°C , dyspnea, relapse of arthritis of the right hand and periorbital rash. The CRP rate was 259 mg/l and procalcitonin of 6,33 $\mu\text{g/l}$. Chest x-ray showed worsening of interstitial syndrome. The thoracic CT reveled pulmonary fibrosis and pneumomediastinum. Blood

gazometric parameters were the following: pH=7.5; pCO₂=29mmHg; pO₂=30 mmHg; SaO₂=67%. The diagnosis of extensive pulmonary fibrosis aggravated by bronchial infection has been retained. He was treated by antibiotics (Vancomycin, Imipenem and Amikacin), oxygentherapy with hydrocortisone hemisuccinate without improvement. The death occurred after a week because of refractory respiratory distress.

Conclusion

This observation illustrates a severe dermato-pulmonary syndrome associated with anti MDA-5 antibodies. It is a very rare entity recently identified as an ADM with a rapidly progressive interstitial lung disease which is life-threatening. Early diagnosis allows to introduce the adequate treatment in order to improve the prognosis of this disease which still bad.

References

1. Gerfaud-Valentina M, Ahmada K, Piegaya F, et al. Pneumopathie infiltrante diffuse associée à une dermatomyosite amyopathique avec auto-anticorps anti- MDA5. *Revue des Maladies Respiratoires* 2014;31:849-853
2. Sato S, Hirakata M, Kuwana M et al. Autoantibodies to a 140- kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1571-6.
3. Chen Z, Cao M, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1316-24.

L'hyperplasie lymphoïde nodulaire fistulisante Fistulizing nodular lymphoidhyperplasia

Rami Rhaïem¹, Amine Makni¹, Houcine Maghrebi¹, Alia Zehani²,
Amine Daghfous¹, Zoubaier Ben Safta¹

1-Service de chirurgie générale A-Hôpital la Rabta / Université Tunis El Manar / Faculté de Médecine de Tunis

2-Service d'anatomie pathologique - Hôpital La Rabta / Université Tunis El Manar / Faculté de Médecine de Tunis

Nodular lymphoid hyperplasia (NLH) of the gastrointestinal (GI) tract is characterized by the presence of multiple small nodules, between 2 and 10 mm in diameter [1]. It has been divided into diffuse nodular lymphoid hyperplasia and focal forms, mainly involving the terminal ileum, rectum, or other sites in the gastrointestinal tract [2]. The condition is usually asymptomatic. Complications such as obstruction, bleeding or chronic diarrhea are rare [3].

Aim

Herein, we report an unusual clinical presentation of focal

lymphoid hyperplasia of the GI.

Case report

A 23-year-old female patient, with no past medical history, presented to the outpatient department with a 2-year history of a diarrhea. She reported 4-5 episodes of watery loose glairy stools. She also described mild crampy abdominal pain. She denied any associated nausea and vomiting. The patient revealed symptoms of fatigue and a recent weight loss.

The physical examination was remarkable for an enterocutaneous fistula in the right lower quadrant of the abdomen with tenderness on deep palpation and marked pallor. She also had a splenomegaly. The patient had no fever and the BMI was 18,5 kg/m².

Complete blood count showed a 9,8 g/dl hemoglobin level with a 30,5 g/l albumin level. The protein electrophoresis was normal. There was an opacification of the ileum and the caecum on fistulography (figure 1). Computed tomography and entero-MRI showed a non-stenosing regular thickening of the last ileal loop and the caecum with the presence of an 8 cm right psoas abscess. The oral contrast fluid intake showed the opacification of the abscess with the presence of a caecal fistula (figure 2). There were extensive mesenteric adenopathies. The ileocoloscopy showed a mucosal nodularity of the last ileal loop with the presence of pseudo-polyps. Multiple biopsies were taken that revealed nodular lymphoid hyperplasia. No features of cryptitis, disruption of cryptic architecture or dysplasia were described. A CT-guided puncture was performed.



Figure 1: Fistulography showing opacification of ileocaecum by the contrast fluid; The red arrow shows the fistulous track

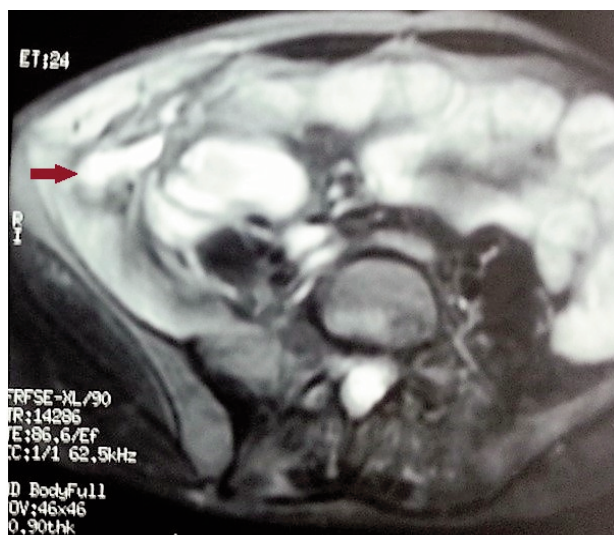


Figure 2: MRI with oral contrast fluid ingestion: The red arrow shows the fistula arising from the caecum

A multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* was isolated. The patient underwent an Imipineme course with no regression of the abscess in the control CT scan. The dread of fistulizing Crohn's disease complicated by abscess lead our patient to surgery. She underwent laparotomy. There was an abscess in the right fossae iliaca with the participation of the caecum and the right psoas. We also found an enterocutaneous fistula emerging from the caecum. A ileocaecal resection was performed followed by the confection of an ileocolostomy in the right lower quadrant of the abdomen. The postoperative course was unremarkable for complications. The patient was discharged 5 days after surgery. The pathology examination (figure 3) of the ileal and the caecal mucosa was normal with no cryptic disruption or glandular modifications.

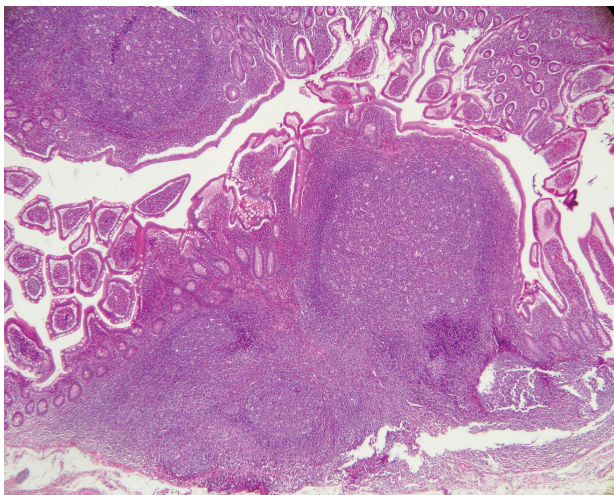


Figure 3: The ileal mucosa was normal. There was a follicular lymphoid hyperplasia in the submucosa

There was a follicular lymphoid hyperplasia in the submucosa with a fibrino-leucocytes coat over the serosa. The patient was readmitted 3 months later for elective confection of an ileocolic anastomosis.

Discussion

NLH is considered to be a rare condition in adults [4]. To the best of our knowledge, no previous cases of fistulizing NLH or complicated with abscess, were reported. It is diagnosed mostly incidentally during colonoscopy or in pathology examination of frozen section of right colectomies, especially in the last few centimeters of the ileum. However, cases of diarrhea, abdominal pain or intestinal obstruction due to intussusception have been described [5].

Several hypotheses for follicular lymphoid hyperplasia have been postulated. *Giardia lamblia* has been often found in previously reported cases [6]. In ours, no parasites were found. The hyperplastic state can be explained by immunodeficiencies. Some patients have low or absent IgA and IgM levels, decreased IgG levels [7]. Our patient's Immunoglobulin levels were normal. In children, association between viral infection and lymphoid hyperplasia is frequent.

The pathology of lymphoid hyperplasia is quite characteristic. Lymphoid follicles with active germinal centers are located in the mucosa and submucosa [7-8]. The dilemma in such cases is the differential diagnosis of Lymphoma (lymphomatous polyposis)[8]. The presence of numerous cell types, the richness of vascular supply and polyclonality are decisional diagnostic elements but most of all, the Bcl-2 immunostaining of follicular germinal centers is the principal criteria to study [7]. Surgical resection is the curative option for symptomatic patients. In our case, the atypical presentation as a fistulizing disease led the patient to surgery. Stoma confection was done because of the presence of a remnant abscess despite the course of antibiotic therapy. In some cases, spontaneous remission has been reported.

References:

- 1- Ranchod M, Lewin KJ, Dorfman RF. Lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract. A study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1978;2:383-400.
- 2- Rambaud JC, De Saint-Louvent P, Marti R, Galian A, Mason DY, Wassef M et al. Diffuse follicular lymphoid hyperplasia of the small intestine without primary immunoglobulin deficiency. *Am J Med* 1982;73:125-132.
- 3- Garg V, Lipka S, Rizvon K, Singh J, Rashid S, Mustacchia P. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of intestine in selective IgG 2 subclass deficiency, autoimmune thyroiditis, and autoimmune hemolytic anemia: case report and literature review. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:431-434
- 4- Rubio-Tapia A, Hernández-Calleros J, Trinidad-Hernández S, Uscanga L. Clinical characteristics of a group of adults with nodular lymphoid hyperplasia: a single center experience. *World J Gastroenterol* 2006;12:1945-1948.
- 5- Schwartz DC, Cole CE, Sun Y, Jacoby RF. Diffuse nodular lymphoid hyperplasia of the colon: polyposis syndrome or normal variant? *Gastrointest Endosc* 2003;58:630-632.
- 6- Canto J, Arista J, Hernández J. Nodular lymphoid hyperplasia of the intestine. Clinico-pathologic characteristics in 11 cases. *Rev Invest Clin* 1990;42:198-203.

- 7- Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency. Clinical observations in 50 patients. Am J Med 1976;61:221-237.
- 8- Mukhopadhyay S, Harbol T, Floyd FD, et al. Polypoid nodular lymphoid hyperplasia of the terminal ileum. Arch Pathol Lab Med 2004;128:1186-1187.

Carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante Warthin-like associé à une thyroïdite d'Hashimoto et une granulomatose systémique : A propos d'un cas

Warthin-like papillary carcinoma associated with Hashimoto thyroiditis and systemic granulomatosis: a case report

Mohamed Amine Bani, Alia Zehani, Ines Chelly, Aida Khadhar, Slim Haouet, Nidhameddine Kchir

Service de cytologie et d'anatomie pathologiques Hôpital la Rabta / Faculté de médecine de Tunis

Le carcinome papillaire Warthin-like de la thyroïde est une variante rare et méconnue du carcinome papillaire de la thyroïde (CPT). Cette variante est souvent associée à la thyroïdite de Hashimoto (TH) et présente des caractéristiques morphologiques uniques qui le rendent facilement reconnaissable à l'examen histologique (1). L'association de TH et granulomatose systémique est bien décrite dans la littérature, mais sa coexistence avec le carcinome papillaire de variante Warthin-like n'a jamais été rapportée (2).

Le but du travail était de rapporter cette nouvelle observation de carcinome papillaire Warthin-like associé à une thyroïdite d'Hashimoto et une granulomatose systémique et d'étudier les caractéristiques anatomo-cliniques de cette association.

Observation

Il s'agissait d'une femme âgée de 59 ans, aux antécédents de diabète type 2, d'hypertension artérielle et de thyroïdite d'Hashimoto, qui était admise au service d'oto-rhino-laryngologie pour l'exploration d'un nodule thyroïdien gauche de découverte fortuite lors d'un examen de routine. La patiente n'avait pas d'antécédents familiaux de cancers de la thyroïde, elle n'était pas sujette à une exposition aux radiations ionisantes ou à autres facteurs de risques de cancer de la thyroïde. L'examen physique trouvait un nodule basi-cervical gauche non douloureux, régulier, non fixés aux plans profond et superficiel, mesurant 2x1.5cm associé à des adénopathies infra-centimétriques. Il n'y avait ni notion de dysphagie, ni dysphonie, ni dyspnée. L'échographie cervicale montrait un nodule thyroïdien gauche hypoéchogène, mal limité, avec un halo incomplet et une vascularisation centrale (figure 1). Il n'y avait pas de

calcifications. Ce nodule était classé TIRADS V. Le bilan thyroïdien montrait une hypothyroïdie infra-clinique avec une TSH élevée = 8.568 micUI/mL (0.12-3.4 micUI/mL), un taux normal de FT4 libre = 0.96 ng/dL (0.71-31.85 ng/dL) et les anticorps anti-péroxydase positifs.

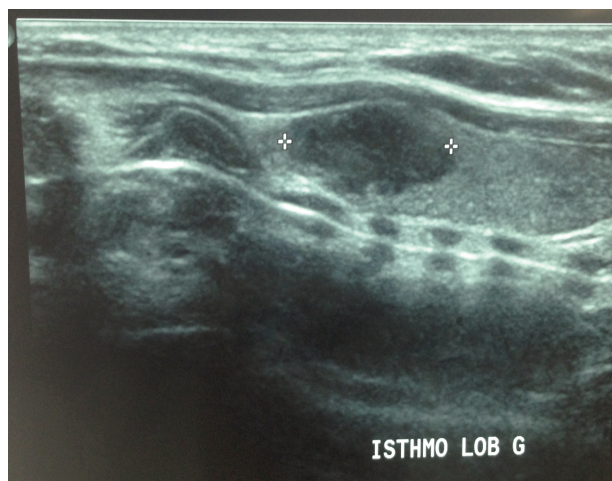


Figure 1 : Echographie thyroïdienne montrant un nodule tissulaire hypoéchogène

Une lobo-isthmectomie gauche était réalisée. La cytologie per-opératoire avait montré la présence de quelques structures papillaires sur un fond de lymphocytes matures. Ces structures étaient composées de cellules atypiques ayant des noyaux agrandis ovalaires présentant des rainures nucléaires et des pseudo-inclusions. Le cytoplasme était éosinophile, oncocytaire (Figure 2).

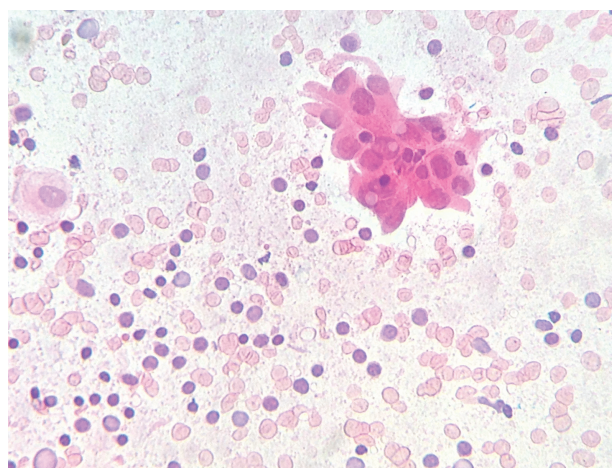


Figure 2 (HE x400) : Cytologie per-opératoire montrant une structure papillaire de cellules oncocytaires présentant des pseudo-inclusions nucléaires.

L'examen macroscopique mettait en évidence un nodule solide, blanchâtre, bien limitée, mesurant 1,7 cm dans

son plus grand diamètre, localisé au niveau du pôle inférieur. L'examen extemporané avait montré une tumeur papillaire avec un stroma lymphoïde abondant. Il avait conclu à un carcinome papillaire. Une thyroïdectomie totale et un curage récurrentiel bilatéral étaient réalisés. Sur le plan microscopique, la tumeur était composée de papilles bordées par des cellules ayant un cytoplasme abondant éosinophile. Les noyaux étaient volumineux, avec des contours irréguliers, déformés parfois incisés pourvus de pseudo-inclusions.

L'axe des papilles était habité par un infiltrat inflammatoire dense fait d'éléments lympho-plasmocytaires (figure 3). Il n'y avait ni embolies vasculaires, ni engainements périnerveux, ni infiltration de la capsule. Le parenchyme thyroïdien adjacent était le siège de lésions de thyroïdite lymphocytaire (figure 4). L'examen histologique des 18 ganglions prélevés montrait qu'ils étaient remaniés par des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse (figure 5).

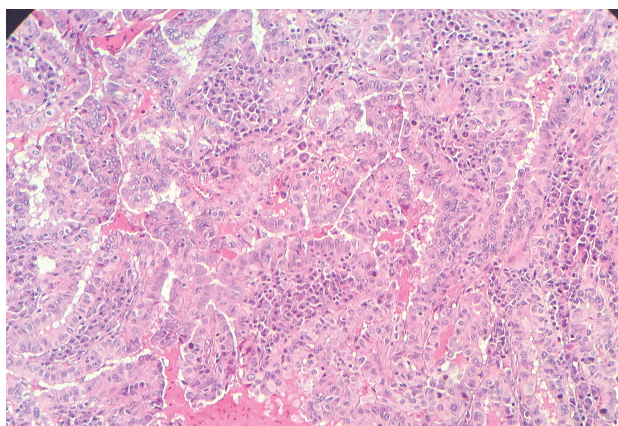


Figure 3 (HE x 200): Prolifération tumorale d'architecture papillaire. Les cellules tumorales sont oncocytaires. L'axe des papilles est habité par un infiltrat inflammatoire dense fait d'éléments lympho-plasmocytaires

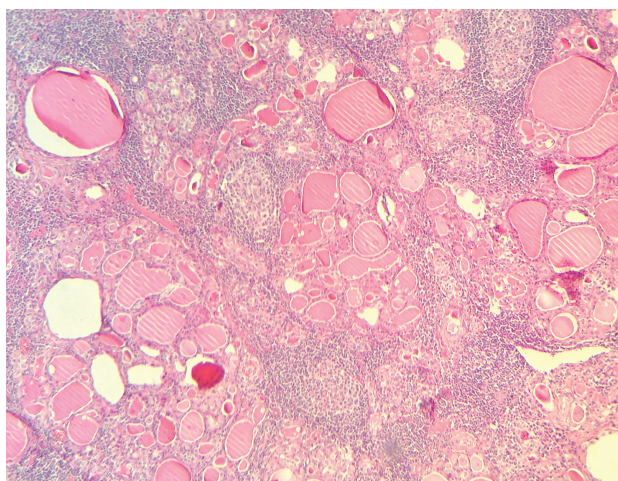


Figure 4:(HEx100): Parenchyme thyroïdien remanié par des lésions de thyroïdite

Devant ces aspects histologiques, les diagnostics de carcinome papillaire de la thyroïde dans sa variante Warthin-like associé à une thyroïdite de Hashimoto et une lymphadénite granulomateuse non nécrosante étaient portés. Le diagnostic de sarcoïdose était retenu devant l'anergie tuberculinique, l'élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et l'atteinte ganglionnaire.

Le bilan lésionnel n'a pas révélé d'autres localisations de la sarcoïdose. La patiente était traitée par une hormonothérapie substitutive avec une bonne évolution.

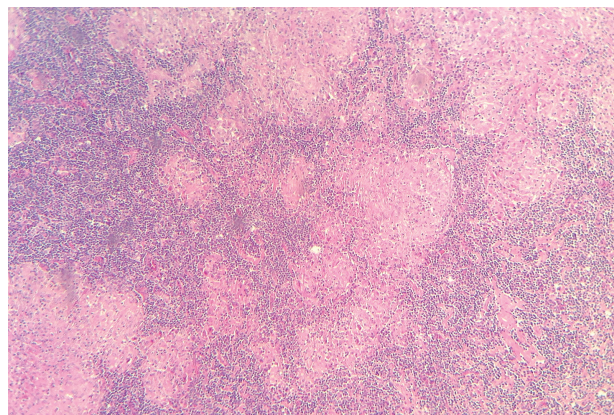


Figure 5:(HEx100): Parenchyme ganglionnaire siège de plusieurs granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose

Conclusion

La variante Warthin-like est une forme rare du carcinome papillaire de la thyroïde survenant essentiellement chez la femme âgée et ayant un pronostic nettement meilleur que les autres variantes oncocytaires de CPT (3). Approximativement, 100 observations ont été publiées dans la littérature. Elle s'accompagne très fréquemment d'une thyroïdite (1-3). L'association entre TH et granulomatose systémique pourrait être expliquée par des phénomènes dysimmunitaires mais ceci n'explique pas leur association avec le carcinome papillaire de la thyroïde (2). Les cas rapportés dans la littérature sont peu fréquents pour établir une corrélation entre ces trois pathologies.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

- (1) González-Colunga KJ, Loya-Solis A, Ceceñas-Falcón LA, Barboza-Quintana O, René Gutiérrez R. Warthin-Like Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Lymphadenopathy and Hashimoto's Thyroiditis. *Case Rep Endocrinol* 2015;(2015):251898.
- (2) Malli F, Bargiota A, Theodoridou K et al. Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis? *hormones* 2012;11:436-443.
- (3) Reikik W, Khadhar A, Zehani A et al. Tumeur Warthin-like de la thyroïde : à propos d'un cas. *J Afr Cancer* 2015;7:247-251.

Unilateral proptosis revealing a fronto-ethmoidal mucocoele

Exophtalmie unilatérale revelant une mucocoele fronto-ethmoidale

Houda Lajmi, Wassim Hmaied, Wady Ben Jalel, Khaoula Ben Romdhane, Zied Chelly, Lamia El Fekih
Hôpital des forces de sécurité intérieure la Marsa Tunis / Faculté de médecine de Tunis El Manar

Mucocoeles are epithelium-lined and mucus-containing sacs that fill a paranasal sinus. They are caused by obstruction of the sinus ostium or a mucous secreting gland. This continuous obstruction leads to its progressive expansion (1,2).

Patients often complain about proptosis, limited eye movement or ocular pain. Despite its benignity, sinus mucocoele could induce visual acuity impairment by compressing the optic nerve. That is why the ophthalmologist, helped by cerebro-orbital imaging, must seriously consider this entity.

Aim:

To report a case of a fronto-ethmoidal mucocoele revealed by a unilateral proptosis, and we discuss the different ophthalmologic manifestations of this disease.

Reported Case

A 46-year-old man with no general history, consulted for a bilateral ocular redness and itching evolving for two months. Detailed medical and past histories of the subject were taken. He had no systemic or ocular diseases, no previous trauma, no sinus diseases or surgeries. He did not complain from pain, diplopia, or visual changes but described a mild protrusion of his left globe evolving for one year.

The clinical examination revealed a unilateral left proptosis. The left eye was painless, irreducible in retro displacing, non-pulsating, eccentric pushed down and out, and with no inflammatory signs (fig.1).

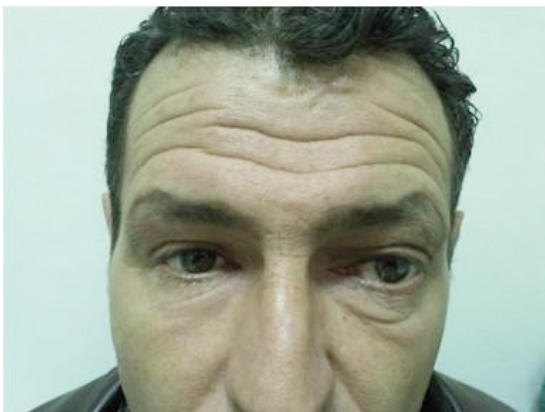


Figure 1 : Unilateral proptosis of the left eye. The globe is pushed down and out

The best-corrected visual acuity was 20 / 20 in both eyes. The pupillary light reflex showed no afferent pupillary defect in both eyes. The ocular alignment examination showed a mild exotropia with a discrete limitation of adduction of the left eye.

The anterior segment was normal with an intraocular pressure of 14 mmHg and a normal fundus in both eyes. The oto-rhino-laryngological examination and the rhinoscopy did not show any abnormalities.

A brain and orbital computer tomography scan revealed an oval process of fluid density in the left anterior and posterior ethmoidal cells measuring 37×22×17 mm. It produces bony structures blowing up and presses back the eyeball and internal oculomotor muscles. A grade I exophthalmos was also noted (fig. 2).



Figure 2 : Cerebro-orbital CT scan: expansile unilocular homogeneous process of fluid density in the left anterior and posterior ethmoidal cells measuring 37×22×17 mm. It compresses the eyeball and the internal oculomotor muscle inducing a grade I exophthalm

The magnetic resonance imaging showed the filling of the frontal sinus and left ethmoidal cells by a large oval process. The medial rectus muscle and the optic nerve were pressed back (fig. 3).

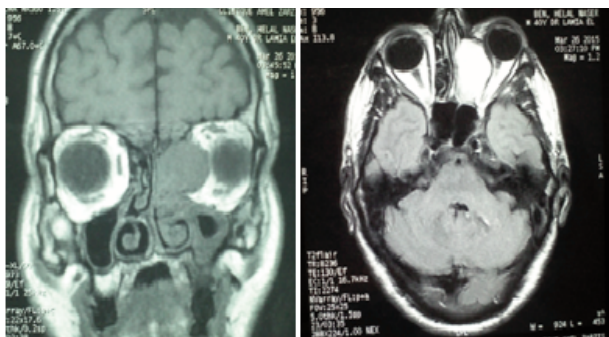


Figure 3 : Cerebro-orbital MRI: a fronto-ethmoidal mucocel pressingback the globe, the medial rectus muscle and the optic nerve

The patient was immediately referred to otorhinolaryngology department for surgical management to prevent optic nerve damage and visual acuity deterioration.

Post operatively, our examination and the CT scan noted the improvement of the exophthalmos (fig. 4) .

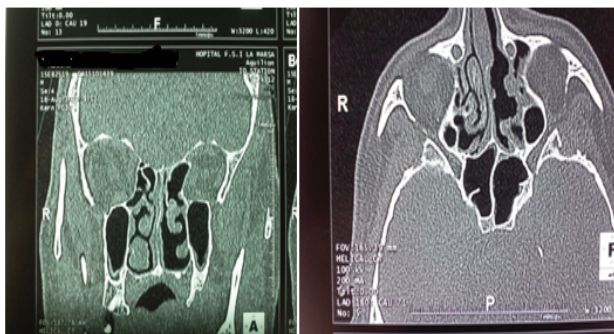


Figure 4 : Post-operative CT scan showing the disappearance of mucocel with a residual cavity

Discussion

Sinuses mucocela is a rare condition in which there is a slow-growing cystic lesion with mucus retention. It is caused by the obstruction of the natural orifice in case of chronic inflammation, allergy, surgery, trauma, and fibrous dysplasia with in the sinus (1),(3).

This lesion extends progressively to adjacent areas helped by its size and the release of some mediators (prostaglandin E2 and collagenase) at the capsule of the mucocela which degrades the bone (3).

The most frequently involved sinuses are the ethmoidal and frontal sinuses, and occasionally the sphenoidal or the maxillary sinus(2,4).

During its evolution, the mucocela may cause

ophthalmological manifestations depending on its location, size, and the involvement of adjacent tissues.

Proptosis seems to be the commonest ocular manifestation of the fronto-ethmoidal location (5).

In our case, the lesion was slow- growing and was not noticed by the patient until our examination.

Swelling, chemosis and pain resulting from inflammatory infiltration and ethmoidal vein compression were absent in our case (3),(6).

Oculomotor nerve palsy is a very rare symptom in mucocela patients. In frontal location, the mechanism might be a direct compression with the mucocelas that break the wall of the sinus and extend into the orbit. In sphenoid mucocelas, the process compresses the microvascular supply to the nerve imitating the vasculopathic mechanism observed in diabetic ophthalmoplegia(3),(7).

Enophthalmia is exceptional and was reported in case of a fronto-ethmoidal location. The mechanism is an enlargement of the orbital space and the deviation of the medial wall bony component that made the eyeball deviate inward, similarly to an orbital medial wall fracture (8). The most serious complications of periorbital mucocela are loss of vision and apex syndrome. They are due to the compression of the ocular globe which damages the optic nerve and the posterior pole. Because of the anatomical considerations, these complications are commonly associated with sphenoid or posterior ethmoid cells mucocelas(9),(10).

The CT scan remains the gold standard for the diagnosis and the surgical management. It could be completed by an MRI which is of a great contribution to analyse the meningeal and orbital rapports and to differentiate mucocela from sinonasal tumors.

Conclusion

Fronto-ethmoidal mucocelas are pseudo-cystic formations of sinuses. Despite their benignity, they have an aggressive regarding to the adjacent structures. Since the disease induces more often an ophthalmological symptomatology, the role of the ophthalmologist is essential by making a precocious diagnosis to prevent complications

References

- (1) Kim DY, Kwon BW, Park DE. Clinical evaluation of paranasal sinus mucocela. J Clin Otolaryngol 2004 ; 15 :93-7.
- (2) Culebro P, De-Barcia L, Salcedo G, Rodriguez-Reyes A. Atypical frontal sinus mucocela: a case report. Arch Soc Esp Oftalmol 2006;81: 611-4 DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182a361cd
- (3) Kim DW, Sohn HY, Jeon SY, Kim JP, Ahn SK, Park JJ, et al . Ethmoidal mucocela presenting as oculomotor nerve paralysis. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology 2013; 6:103-6. DOI: 10.3342/ceo.2013.6.2.103.
- (4) Ormerod LD, Weber AL, Rauch SD, Feldon SE. Ophthalmic manifestations of maxillary sinus mucocelas. Ophthalmology 1987; 94: 1013-9. DOI:10.1016/S0161-6420(87)33351-2
- (5) Wang TJ, Liao SL, Jou JR, Lin LL. Clinical manifestations and management of orbital mucocelas: the role of ophthalmologists. Jpn J Ophthalmol 2005;49:239-45.DOI : 10.1007/s10384-004-0174-8
- (6) Kim SS, Kang SS, Kim KS, Yoon JH, Lee JG, Park IY. Clinical characteristics of primary

- paranasal sinus mucocoeles and their surgical treatment outcome .Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 1998; 41:1436-9. DOI 10.3349/ymj.2010.51.5.735
- (7) Johnson LN, Hepler RS, Yee RD, Batzdorf U. Sphenoid sinus mucocoele (anterior clinoid variant) mimicking diabetic ophthalmoplegia and retrobulbar neuritis. Am J Ophthalmol 1986;102:111-5
- (8) Paik JS, Kim SW, Yang SW. Fronto-ethmoidal mucocoele presenting as progressive enophthalmos. Korean J Ophthalmol 2012;26: 212-5. DOI: 10.3341/kjo.2012.26.3.212
- (9) Soon SR, Lim CM, Singh H, Sethi DS . Sphenoid sinus mucocoele: 10 cases and literature review. J Laryngol Otol 2010;124:44-7. DOI: 10.1017/S0022215109991551
- (10) Kumagai M, Hashimoto S, Suzuki H, Matsuura K, Takahashi E. Orbital apex syndrome caused by sphenoid-ethmoid mucocoele. Auris Nasus Larynx 2003;30:295-7 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0385-8146\(03\)00056-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0385-8146(03)00056-7)

Intoxication au Flécainide par tentative d'autolyse : A propos d'une observation clinique.

Attempted suicide by Flécainide overdose: A case report.

Mouna Ben Kilani, Soufia Naccache, Rami Tlili, Dorra Mbarek, Salma Longo, Youssef Ben Ameer, Mohamed Rachid Boujnah.

Département de cardiologie - hôpital Mongi Slim la Marsa / faculté de médecine de Tunis

L'intoxication par les antiarythmiques de la classe Ic de Vaughan-Williams, quoique peu fréquente, est grevée d'un pronostic le plus souvent réservé. En effet, le taux de mortalité dans cette situation est de l'ordre de 20%, alors qu'il est d'environ 1% pour les surdosages médicamenteux en général (1). Cette gravité est secondaire aux propriétés électrophysiologiques et hémodynamiques de ces molécules. Nous rapportons l'observation d'une intoxication volontaire au Flécainide dans un but suicidaire.

Observation

Mlle R, âgée de 18 ans, a été hospitalisée 2 heures après l'absorption à visée suicidaire de 30 comprimés d'acétate de Flécainide (Flécaine®), soit 3 grammes. Elle était suivie depuis 2014 pour un syndrome de Wolff Parkinson White (WPW) symptomatique de palpitations récidivantes sur cœur anatomiquement sain. Trois tentatives d'ablation par radiofréquence de la voie accessoire ont été pratiquées : la première en 2014, par un Cathéter Standard non irrigué soldée par un échec ; les deux suivantes en 2015 puis en 2016 par des Cathéters Irrigués, sans succès. Il s'agissait d'un faisceau accessoire de topographie postéro-latérale droite épicaudique. Il lui a été prescrit un traitement à base d'acétate de Flécainide à la dose de 100mg/24h et de Bisoprolol 1,25mg/24h. Le début des signes s'est manifesté 1 heure après l'ingestion du produit par des palpitations, des nausées avec des vomissements et des

douleurs abdominales associées à des vertiges avec céphalées. La patiente a rapidement été acheminée en réanimation. L'examen initial a objectivé une patiente en état de choc avec dégradation rapide et sévère de l'état hémodynamique (PA systolique à 70 mmHg) et un état de conscience normal (score de Glasgow à 15). L'électrocardiogramme (ECG) a montré une tachycardie à 120 cycles/min. L'espace PR était allongé à 360 ms. Les ventriculogrammes étaient élargis à 360 ms avec un aspect de retard droit associé à un hémibloc postérieur gauche (figure 1).

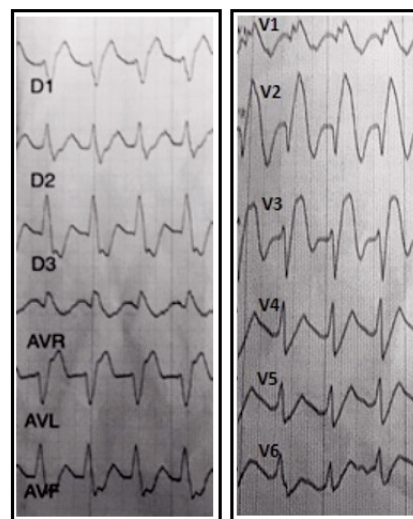


Figure 1 : Tracé ECG à l'admission objectivant une tachycardie sinusale, un PR long à 360 ms, un bloc de branche droit complet, des QRS élargis à 360 ms et un hémibloc postérieur gauche. Noter l'aspect « Brugada-like » de la repolarisation.

Il existait par ailleurs, des anomalies sévères de la repolarisation à type de sus décalage du point J atteignant 10 mm, avec un segment ST convexe en selle et une onde T biphasique en V1 V2 (aspect « Brugada-like »). Les examens biologiques à l'admission étaient sans particularités. Les concentrations plasmatiques de Flécainide n'ont pas été mesurées. Le traitement a comporté une oxygénothérapie nasale à 8 L/min ainsi qu'une perfusion continue de catécholamines. Un lavage gastrique a été pratiqué. L'entérodialyse par charbon activé n'a pas été indiquée. Du bicarbonate de sodium molaire a été administré à la dose de 250 mL. Une diminution rapide de la durée des QRS a alors été notée ainsi qu'un ralentissement de la fréquence cardiaque (figure 2). Le rythme est resté sinusal avec un PR allongé à 280 ms et absence de voie accessoire visible. Au bout de 4 jours d'hospitalisation, l'évolution clinique s'est faite vers l'amélioration avec un sevrage progressif en catécholamines. L'aspect ECG au 4ème jour a mis en évidence une réapparition de la pré-excitation (figure 3).

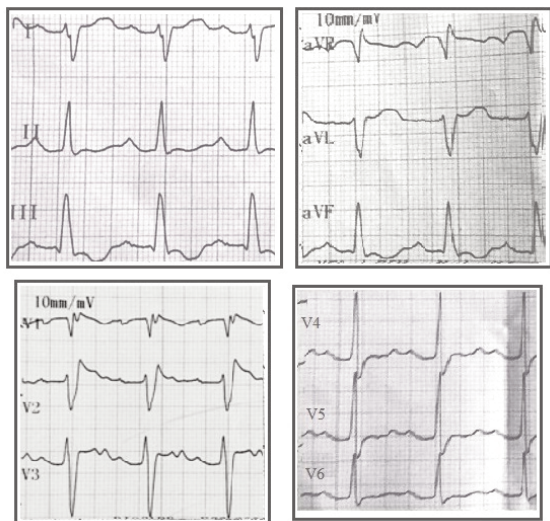


Figure 2 : Tracé ECG après perfusion de bicarbonate de sodium molaire. Le PR y est long à 280 ms avec un bloc de branche droit, des QRS plus fins à 200 ms et un abaissement du point J et du segment ST.

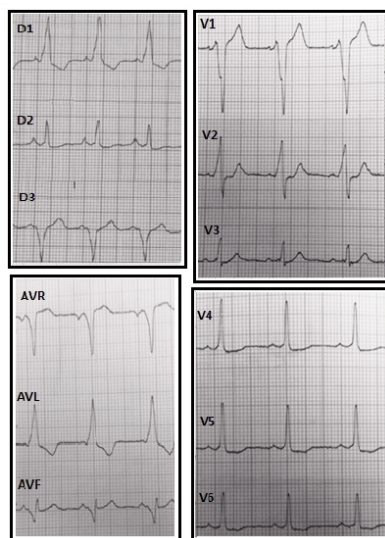


Figure 3 : Tracé ECG à la sortie de la patiente. Remarquer la réapparition de la voie accessoire de topographie postéro-latérale droite.

Discussion

Les observations d'intoxications volontaires au Flécaïnide rapportées dans la littérature sont rares (1). Il s'agit d'un antiarythmique de classe Ic (classification de Vaughan-Williams), caractérisé par un effet stabilisant de membrane par inhibition compétitive des canaux sodiques rapides (2). Son action prédomine à l'étage infra-hissien et consiste en un ralentissement de la conduction intra-myocardique, une diminution de l'excitabilité et un allongement des périodes réfractaires

(2). Sa biodisponibilité après prise orale est de l'ordre de 90%. Le pic plasmatique est atteint en 1 à 3 heures (2,3). La demi-vie d'élimination est plus longue que celle des autres antiarythmiques de classe Ic et est dose dépendante (1). La toxicité du Flécaïnide dépend de la dose ingérée ainsi que de sa concentration plasmatique (1,3). Des cas de surdosage à doses thérapeutiques ont cependant été rapportés dans la littérature (4). La dose absorbée dans notre observation représente une intoxication sévère (la dose thérapeutique préconisée étant de 200mg/j). Le délai d'apparition des signes chez notre patiente correspondait au pic sérique. Les conséquences hémodynamiques en cas de surdosage, peuvent être expliquées par la sévérité des troubles du rythme et de la conduction ventriculaires ainsi que par le collapsus à la fois cardiogénique (par inotropisme négatif) et vasoplégique (2). Les anomalies ECG observées étaient similaires aux données de la littérature, à savoir un élargissement des ventriculogrammes avec déformations des QRS et aspects de blocs de branches (1-3,5). La disparition des ondes P représente un signe de gravité (3). Des aspects ECG «Brugada-compatibles», semblables à ceux retrouvés dans cette observation, ont été décrits dans certains cas d'intoxications au Flécaïnide (6,7). Des troubles du rythme ventriculaires allant jusqu'à la fibrillation ventriculaire ont été rapportés. Enfin, des torsades de pointes par allongement du QT sont possibles (1,3). Ces troubles étaient absents dans cette observation. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique ayant fait la preuve de son efficacité au cours des intoxications au Flécaïnide (1,3,5,8). Il repose essentiellement sur l'évacuation du produit toxique, l'antagonisation des effets cardio-toxiques ainsi que sur le maintien d'un état hémodynamique stable. Le lavage gastrique doit être pratiqué le plus rapidement possible. L'épuration extra-rénale est généralement peu efficace (1,3,8). Le bicarbonate de sodium molaire semble contribuer dans la restauration de la stabilité hémodynamique en cas d'intoxication aiguë au Flécaïnide. En effet, en augmentant à la fois le pH sérique et la concentration extracellulaire du sodium, cette solution permettrait de déplacer la molécule de ses sites récepteurs et ainsi d'améliorer la conduction intra-myocardique (5,8). En dépit de cette hypothèse théorique, son efficacité reste encore discutée étant donné la pauvreté des études sur ce sujet (4,5,8). Dans cette observation, la perfusion de bicarbonate de sodium molaire était efficace et avait permis rapidement de corriger les troubles conductifs. La lutte contre le choc cardiogénique nécessite le recours aux catécholamines (3,4). L'entraînement électro-systolique peut être réalisé en cas de bradycardie sévère ou de façon prophylactique devant des troubles sévères de la conduction intra-ventriculaire (4,9). Certains cas d'intoxications graves au Flécaïnide avaient nécessité le recours à une assistance circulatoire type ECMO (8,10). Aujourd'hui, on parle de

plus en plus de l'intérêt des émulsions lipidiques dans les intoxications aux stabilisants de membrane, notamment dans les intoxications au Flécainide (10).

Conclusion

Le pronostic des intoxications graves au Flécainide reste encore réservé à l'heure actuelle malgré les progrès de la réanimation. La gravité et le potentiel mortel de ce type d'intoxication sont liés aux effets cardio-toxiques de ces molécules. Le traitement reste à l'heure actuelle symptomatique. Le bicarbonate de sodium molaire peut se révéler efficace au cours de la réanimation de ces patients.

Références

- (1) Köppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G. Clinical course and outcome in class IC antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1990;28(4):433-44.
- (2) Roden DM, Woosley RL. Drug therapy Flecainide. *N Engl J Med.* 1986;315(1): 36-41.
- (3) Jaeger A, Sauder P. Les intoxications par les antiarythmiques de la classe I. In: Danel V, Barriot P, dir. *Les intoxications aiguës.* Paris: Arnette; 1993. p. 359-73.
- (4) Hazouard E, Legras A, Dequin P, Perrotin D. Intoxications graves après ingestion modérée de flécaïnide deux observations. *Réan Urg.* 1998;7(5):599-602.
- (5) Di Grande A, Giuffrida C, Narbone G, LeMoli C, Nigro F, DiMauro A, et al. Management of sodium-channel blocker poisoning: the role of hypertonic sodium salts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(1):25-30.
- (6) Soni S, Gandhi S. Flecainide overdose causing a Brugada-type pattern on electrocardiogram in a previously well patient. *Am J Emerg Med.* 2009;27(3):375.
- (7) Tessitore E, Ramlawi M, Tobler O, Sunthorn H. Brugada Pattern Caused by a Flecainide Overdose. *J Emerg Med.* 2016. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.10.045.
- (8) Vu N, Hill T, Summers M, Vranian M, Faulx M. Management of life-threatening flecainide overdose: A case report and review of the literature. *HeartRhythm Case Rep.* 2016;2:228-231.
- (9) Lloyd T, Zimmerman J, Griffin GD. Irreversible third-degree heart block and pacemaker implant in a case of flecainide toxicity. *Am J Emerg Med.* 2013;31(9): 1418.e1-1418.e2.
- (10) Brumfield E, Bernard KR, Kabrheil C. Life-threatening flecainide overdose treated with intralipid and extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Emerg Med.* 2015;33(12):1840.e3-1840.e5.

Malignant transformation of nasal inverted papilloma into sarcomatoid carcinoma

Transformation maligne d'un papillome inverse nasal

Alia Zehani, Ines Chelly, Jihene Marrakchi, Ezzeddine Chouat, Ghazi Besbes, Slim Haouet, Nidhameddine Kchir.

Service d'anatomopathologie-hôpital la rabta / faculté de médecine de Tunis

Nasal inverted papilloma is a benign epithelial tumor that develops from schneiderian mucosa lining the nasal cavity [1]. Its incidence is estimated at 0.4 cases per 100 000 people. It typically corresponds to an endophytic proliferation of transitional cells. It has the potential to recur and the tendency towards malignant transformation [2]. The aim was to determine clinical and histological

features of malignant inverted papilloma and to discuss the differential diagnosis.

Case report

We present the case of a 57 year-old male, who presented with a chronic unilateral nasal obstruction. He complained of epistaxis and headaches. The clinical examination revealed a right nasal tumor. Intranasal endoscopy showed multiple polypoid lesions. The computed tomography exam revealed a heterogeneous mass of tissue density that occupied the right nasal cavity with osteolysis of the middle and lower cone causing fluid retention of the right maxillary sinus. The treatment was decided to consist in surgical resection. Frozen section showed a benign inverted papilloma. But the definitive microscopic examination revealed malignant areas. It showed hyperplastic aggregates of well-demarcated squamous and respiratory epithelium that growth endophytically [Figure 1].

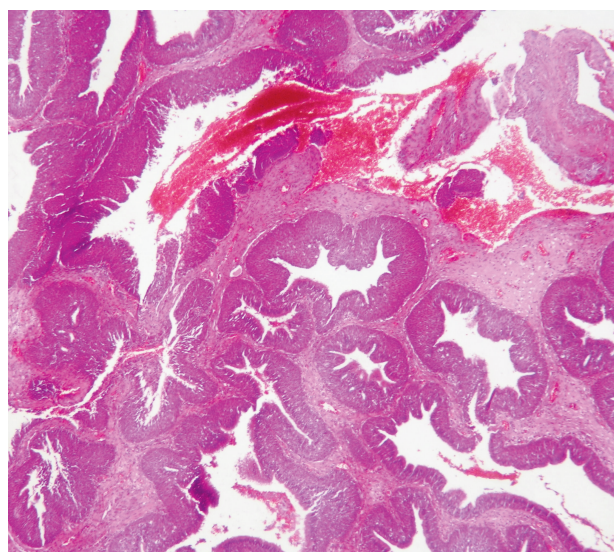


Figure 1: Pathological examination (Hematoxylin eosin x 10): Inverted papilloma characterized by respiratory epithelium that growth endophytically

These lesions were merely associated with carcinomatous component. This component showed squamous differentiation [Figure 2]. It was composed by nests and sheets of cells with pearl formation and intercellular bridges. Some other tumoral areas revealed undifferentiated component with infiltrative sheets of spindle shaped cells with markedly atypical nuclei and numerous mitotic figures [Figure 3]. Immunohistochemical study revealed that the sarcomatous area expressed Vimentin antigen. Actine, desmine, caldesmone and PS100 were negative revealing an undifferentiated sarcomatous component.

The diagnosis of malignant transformation of nasal inverted papilloma into sarcomatoid carcinoma was made.

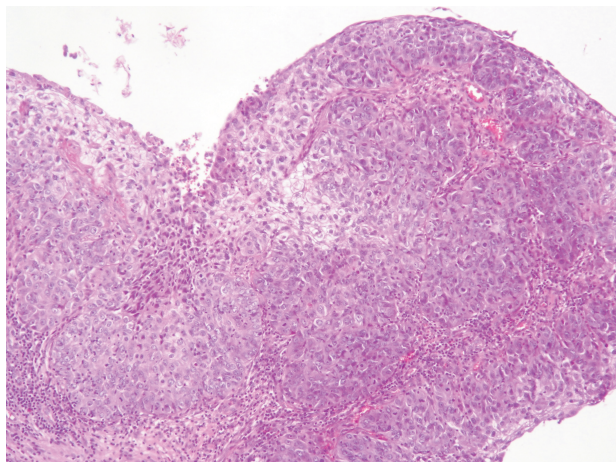


Figure 2: Pathological examination (Hematoxylin eosin x 20): Malignant transformation of the inverted papilloma

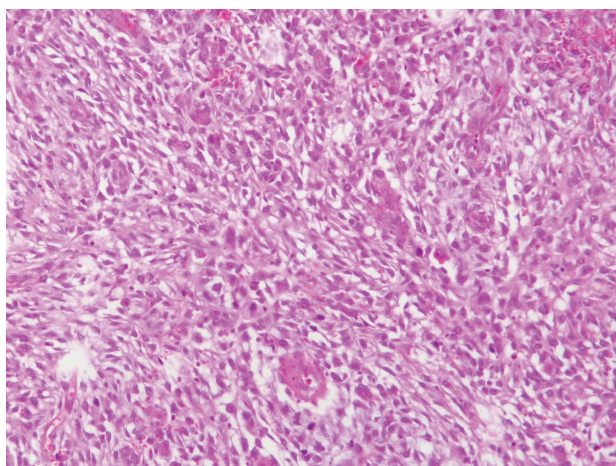


Figure 3: Pathological examination (Hematoxylin eosin x 40): Sarcomatoid component with infiltrative sheets of spindle shaped cells with markedly atypical nuclei and numerous mitotic figures

Discussion

Inverted papilloma specifically affects male subjects with a sex ratio of 3/1. The median age is 50 to 60 years [2]. Nasal obstruction is the most common presenting symptom [1]. The case presented with nasal obstruction and epistaxis.

This tumor has the potential to recur and exhibit malignant transformation [3]. The latter is possible in 3-15% of cases [4]. Malignant transformation is characterized by the presence of the following features: cellular pleomorphism, atypical mitoses, keratin pearls and stromal invasion [5]. Based on the literature, the rates of synchronous and

metachronous carcinoma are 7,1 and 3,6% respectively. Most cases are infiltrating squamous cell carcinomas, followed by transitional cell carcinomas. Transformation into sarcomatoid carcinoma is a rare condition which represents approximately 5% of malignant cases. This tumor has a sarcomatous morphology and aggressive behavior [6]. The Wnt signaling pathway plays an important role in embryogenesis and carcinogenesis [7]. The differential diagnosis include nasal polyp with squamous metaplasia and adenoid epithelial respiratory hamartoma.

The complete resection is difficult and the prognosis is poor. Complete endoscopic resection and close follow up are recommended in nasal inverted papilloma. In case of malignant transformation, post-operative radiation or chemotherapy will be needed, especially in case of sarcomatoid carcinoma.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interests

References:

- 1- Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB. Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic, oncocyctic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27: 287-92.
- 2- Terada T. Malignant transformation of exophytic Schneiderian papilloma of the nasal cavity. *Pathol Int*. 2012; 62: 199-203.
- 3- Nicolae V, Sabău M, Făgețan MI, Petrescu Seculeanu V, Iorgulescu D, Dumitra DE, Sabău AD, Ibric-Cioranu S, Sava A, Ibric-Cioranu V. Clinical and histological aspects of malignant inverted sinonasal papilloma. Two case reports. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57: 289-94.
- 4- Nygren A, Kiss K, von Buchwald C, Bilde A. Rate of recurrence and malignant transformation in 88 cases with inverted papilloma between 1998-2008. *Acta Otolaryngol*. 2016; 136: 333-6.
- 5- El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2017. p.28
- 6- Yu HX, Liu G. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A retrospective analysis of 32 cases. *Oncol Lett*. 2014; 8: 2637-41.
- 7- Jung YG, Lee HW, Kim MG, Dhong HJ, Cho KS, Roh HJ. Role of Wnt signaling pathway in progression of sinonasal inverted papilloma to squamous cell carcinoma. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29: e81-6.