

L'hématopoïèse testiculaire chez l'enfant

A. CALAME

Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Lausanne
(Directeur: Prof. Dr. CHR. HEDINGER)

Reçu le 23 Janvier 1969

Testicular Hematopoiesis in the Child

Summary. Foci of extramedullary hematopoiesis were studied in testicles of 653 children 0—18 years old and their frequency were compared, paying special attention to age, degree of maturity, and diseases of the children. The intensity of the testicular hematopoiesis, expressed in number of hematopoietic cells/mm², was calculated. Major illnesses or causes of death were taken into account in calculating the intensity.

Results showed that hematopoietic foci in testicles of children are frequent (26.5% of the cases), especially in the first three months of life (36% of the cases), but less in the fourth month and extremely rare after four months of age.

The foci of testicular hematopoiesis during the perinatal period must be regarded as a banal phenomenon. Although prematurity evidently does not influence the intensity and the frequency of the testicular hematopoiesis, infections, hypoxemia, anoxemia and blood diseases do stimulate them. Such conditions and illnesses are also responsible for the persistence of testicular extramedullary hematopoiesis during the first four months of life, a particular reaction of the very young infant. This reaction disappears in the older infant and child.

Zusammenfassung. An Schnittpräparaten der Hoden von 653 Kindern, die im Alter von 0—18 Jahren verstorben waren, wurde die Häufigkeit testiculärer Blutbildungsherde geprüft. Besondere Beachtung wurde den Beziehungen zu Alter, Grad der Reifung und eventueller Grundkrankheit der Kinder geschenkt. Um genauere Angaben über die Intensität der testiculären Hämatopoese zu erhalten, wurde die Zahl hämatopoetischer Zellen pro Quadratmillimeter Hodengewebe berechnet. Auch hier wurde die Abhängigkeit der gefundenen Werte von Alter, Reifungsgrad und Grundkrankheiten der Kinder kontrolliert.

Die Untersuchungen zeigen, daß hämatopoetische Herde im frühkindlichen Hodengewebe sehr häufig sind. Ohne Berücksichtigung des Alters findet man sie in 26,5% aller Fälle. Ganz besonders häufig sind sie in den ersten 3 Lebensmonaten, wo man sie in 36% aller Fälle nachweisen kann. Im 4. Monat nimmt ihre Häufigkeit bereits stark ab. Später sind sie ausgesprochen selten.

Blutbildungsherde müssen in der perinatalen Periode als relativ banaler Befund gewertet werden. Unreife an sich führt nicht zu einer Vermehrung der Blutbildungsherde, dagegen lösen Infektionen, hypoxämische Zustände und Blutkrankheiten eine deutliche Zunahme der Häufigkeit und gleichzeitig eine Intensivierung der testiculären Hämatopoese aus. Die gleichen Zustände und Krankheiten müssen auch für die Persistenz derartiger Blutbildungsherde bei Kindern von 2—4 Monaten verantwortlich gemacht werden. Hämatopoetische Herde sind auch im Hoden Ausdruck einer besonderen, möglicherweise z. T. sogar entzündlichen Reaktion des Säuglings, die beim älteren Kinde verschwindet.

Résumé. Des foyers d'hématopoïèse extramédullaires ont été recherchés dans les testicules de 653 enfants de 0—18 ans et la fréquence de leur découverte a été comparée en fonction de l'âge, du degré de maturité et des maladies que présentaient ces enfants. L'intensité de l'hématopoïèse testiculaire a été calculée en nombre de cellules hématopoïétiques par mm² et les affections principales ou ayant causé la mort de l'enfant ont été étudiées en fonction de cette intensité.

Les résultats montrent que la découverte de foyers d'hématopoïèse dans les testicules des enfants est fréquente (26,5% des cas) surtout pendant les 3 premiers mois de vie (36% des cas), plus rare dans le 4ème mois et enfin extrêmement rare à partir de 4 mois d'âge.

La découverte, dans une certaine mesure, de foyers d'hématopoïèse testiculaire pendant la période périnatale est un phénomène banal. Par contre, si la prématurité n'influence pas, en elle-même, de façon sensible l'intensité et la fréquence de l'hématopoïèse testiculaire, certains stimuli peuvent les augmenter (maladies infectieuses, hypoxie, anoxie, maladies sanguines). Ces stimuli sont également responsables de la persistance, durant les 4 premiers mois de vie, d'une hématopoïèse extramédullaire testiculaire, qui représenterait alors un mode de réaction particulier du jeune nourrisson. Ce mode de réaction disparaît ensuite chez le nourrisson plus âgé et chez l'enfant.

Lors de l'étude histologique systématique de testicules d'enfants autopsiés, nous avons été frappés par la fréquence de foyers hématopoïétiques intra-testiculaires. En recherchant dans la littérature des publications sur ce sujet, nous nous sommes aperçus que, si les communications sur les foyers d'hématopoïèse extramédullaire dans le foie, la rate, les poumons, les surrénales et de nombreux autres organes abondaient (PLUM, 1949; THOENES, 1956; GUSEK, 1957; POTTER, 1961; STULKOWSKI, 1966; HEMPEL et HEIM, 1967; etc.), de telles études sur les testicules d'enfants étaient, par contre, extrêmement rares (MITA, 1914). Aussi nous sommes-nous attachés à préciser la signification de ces foyers d'hématopoïèse testiculaire et leur caractère normal ou pathologique.

Matériel et Méthode

Nous avons recherché la présence de foyers d'hématopoïèse extramédullaire dans les testicules de 653 enfants autopsiés à l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Lausanne de 1952 à 1967. Nous disposions de cas de nouveau-nés immatures, prématurés et matures et de cas de nourrissons et d'enfants jusqu'à l'âge de 18 ans. Dans la plupart des cas, nous possédions une coupe de paraffine d'un testicule, dans de rares cas une coupe de chaque testicule, mesurant 6 μ d'épaisseur, colorée à l'hémalum-erythrosine-safran ou à l'hémalum-éosine. Dans 2 cas qui présentaient des foyers d'hématopoïèse testiculaire, nous avons examiné pour chaque testicule, une vingtaine de coupes faites à plusieurs profondeurs. Nous avons considéré comme foyers d'hématopoïèse intra-testiculaires, des amas de cellules hématopoïétiques d'au moins 10 éléments en position extravasculaire. Nous nous sommes intéressés à la forme de ces foyers, à leur localisation et au nombre de cellules hématopoïétiques qu'ils contenaient. Nous avons ensuite calculé la surface des coupes de testicules que nous possédions et avons réduit la somme des cellules hématopoïétiques présentes dans chaque cas, au mm^2 .

Nous avons alors calculé la fréquence des cas avec hématopoïèse testiculaire en fonction de l'âge de l'enfant ainsi que chez les nouveau-nés prématurés et à terme. Les critères de prématurité ont dû malheureusement être limités au poids de naissance, seul élément constamment mentionné dans les protocoles d'autopsie.

L'intensité de l'hématopoïèse, exprimée en nombre de cellules hématopoïétiques par mm^2 , a ensuite été comparée en fonction de l'âge.

Des groupes d'intensité d'hématopoïèse ont été créés et la fréquence des affections principales ou ayant entraîné le décès des enfants, a été étudiée dans chacun de ces groupes. Les diagnostics posés à l'autopsie ont été répartis en 9 catégories: 1. Maladies infectieuses. 2. Asphyxies (in utéro, sub-partu, péri-natale). 3. Malformations cardiaques. 4. Maladies sanguines à l'exclusion des leucémies. 5. Pneumonoses à membranes. 6. Malformations autres que cardiaques. 7. Traumatismes obstétricaux. 8. Prématurés et immatures avec ou sans complications. 9. Hémorragies pulmonaires.

Le pourcentage des cas avec hématopoïèse testiculaire a alors été comparé pour chaque catégorie morbide, en fonction de l'âge.

Les testicules des enfants décédés d'une leucémie ont été examinés séparément.

Résultats

La recherche de foyers d'hématopoïèse testiculaire dans 653 cas d'autopsie de mort-nés, de prématurés, de nouveau-nés à terme, de nourrissons et d'enfants jusqu'à l'âge de 18 ans, a permis d'en trouver dans 173 cas soit dans le 26,5 % des cas.

Les foyers d'hématopoïèse d'au moins 10 éléments hématopoiétiques étaient localisés le plus fréquemment dans le tissu interstitiel des testicules, plus rarement dans le tissu conjonctif sous l'albuginée, plus rarement encore dans l'albuginée et le rete testis. Leur disposition était en général périvasculaire (fig. 1).

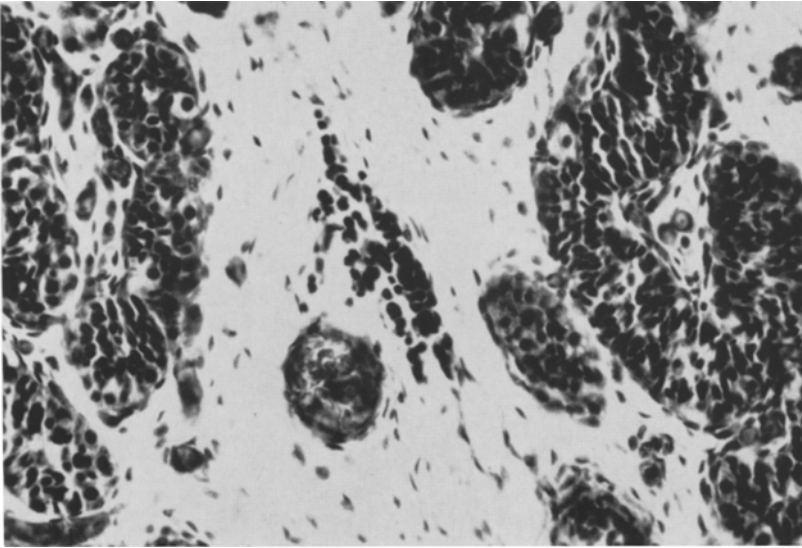


Fig. 1. Foyer d'hématopoïèse typique dans un testicule d'un nouveau-né de 3100 g décédé le 2ème jour de vie. (Infection à coxsackie B3, dilatation aiguë du coeur.) (H.E., 200×)

La répartition volumétrique des foyers hématopoiétiques, appréciée sur des coupes faites à plusieurs profondeurs, n'a pu être évaluée que dans 2 cas, où la totalité du matériel était à notre disposition. Il est apparu que cette répartition est régulière sans différence quantitative notable d'une coupe à l'autre.

Les cellules hématopoiétiques appartenaient le plus fréquemment à la lignée érythropoiétique. L'analyse qualitative des éléments cellulaires, inévitablement grossière sur un matériel d'autopsie, a révélé une prédominance d'éléments fortement immatures dans les foyers de petite dimension, alors que dans les foyers plus grands, nous trouvons une répartition plus large des cellules hématopoiétiques.

Le pourcentage des cas présentant des foyers d'hématopoïèse testiculaire est représenté en fonction de l'âge, subdivisé en 9 groupes, dans la fig. 2. Ce pourcentage apparaît assez constant, en dépit d'un léger fléchissement dans le groupe 7—28 jours, jusqu'à l'âge de 3 mois. Ce taux chute ensuite nettement dans le 4ème mois de vie et dès 4 mois nous n'avons plus trouvé de foyers d'hématopoïèse

testiculaire à une exception près, chez un enfant de 7 mois présentant une trisomie 13—15. La présence d'une hématopoïèse en foyers dans les testicules d'enfants jusqu'à l'âge de 3 mois est donc une constatation assez fréquente. A partir de 4 mois, par contre, une telle découverte est exceptionnelle.

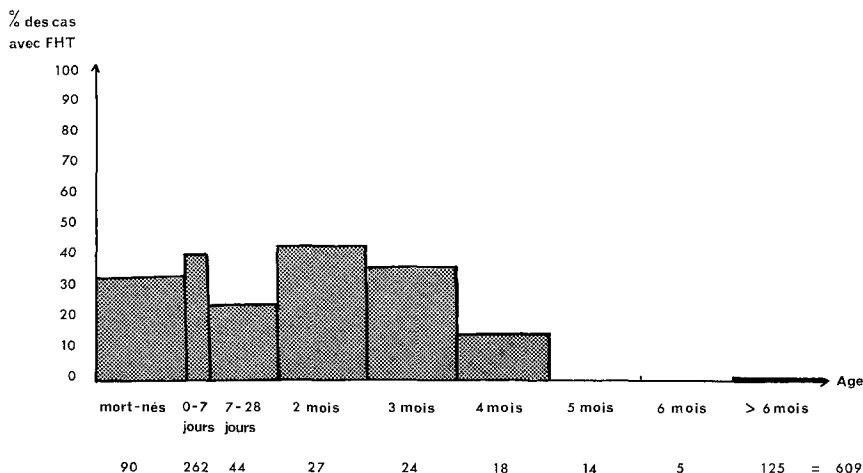


Fig. 2. Pourcentage des cas d'enfants avec foyers d'hématopoïèse testiculaire (*FHT*) en fonction de l'âge

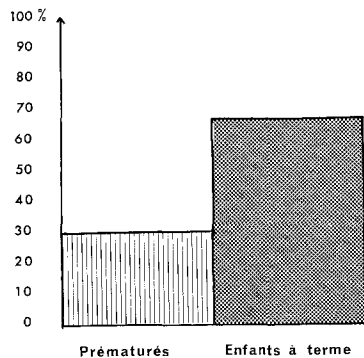


Fig. 3. Pourcentage des cas avec foyers d'hématopoïèse testiculaire (*FHT*) chez les prématurés (209) et les enfants nés à terme (111) morts dans la période périnatale

La fig. 3 montre la fréquence comparative de la découverte de foyers hématopoïétiques testiculaires chez les enfants nés prématurément et à terme, décédés dans la période périnatale. Le pourcentage des cas avec hématopoïèse testiculaire est inférieur chez le prématuré à celui trouvé chez l'enfant né à terme. L'étude de la morbidité dans le groupe des enfants nés avant terme révèle une fréquence moindre des foyers d'hématopoïèse dans les testicules chez ceux qui sont décédés uniquement de leur impossibilité à s'adapter à la vie extra-utérine, que chez ceux qui présentaient, en plus de leur prématuration, des complications telles que pneumonose à membrane, infection, etc.

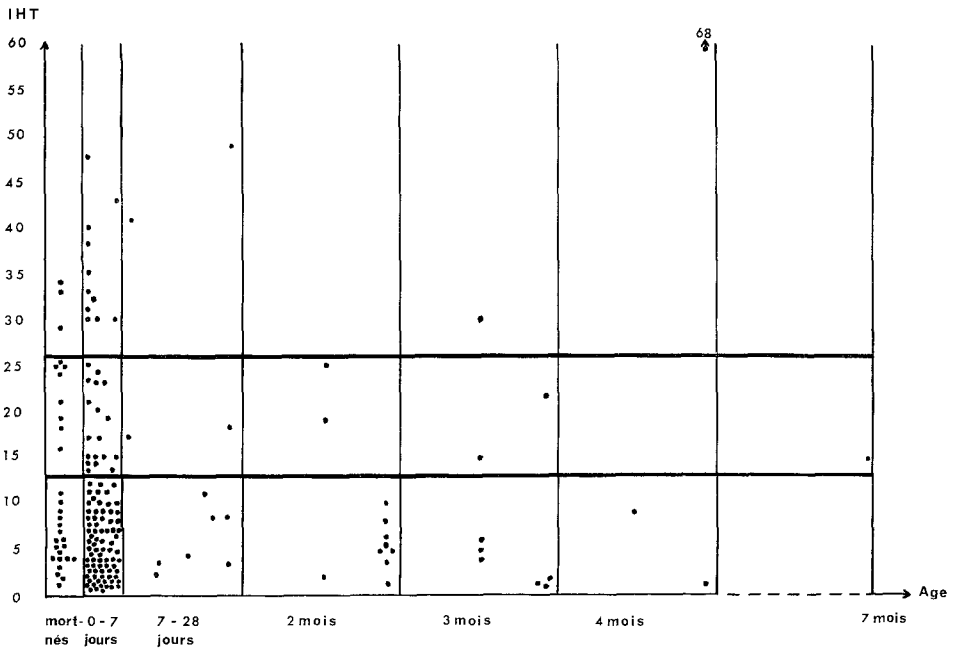


Fig. 4. Intensité de l'hématopoïèse testiculaire (*IHT*) de chaque cas en fonction de l'âge

Dans la fig. 4, l'intensité de l'hématopoïèse, exprimée en nombre de cellules des lignées hématopoïétiques par mm^2 de chaque cas dont l'âge était connu, a été reportée en fonction de l'âge. Nous avons réparti, plus ou moins arbitrairement, en tenant compte de certains critères graphiques, les chiffres d'intensité hématopoïétique en trois groupes: faible, moyenne, forte intensité. Le pourcentage des cas présentant une intensité d'hématopoïèse forte et moyenne varie un peu de la période périnatale au 4ème mois. Aucun groupe d'âge, cependant, ne semble favoriser une plus forte intensité d'hématopoïèse.

Pour chaque classe d'intensité d'hématopoïèse, nous avons recherché dans quel pourcentage chaque diagnostic était représenté. Nous avons retenu la notion de diagnostic plutôt que celle de cas, car, assez fréquemment, plusieurs diagnostics étaient mentionnés pour un seul cas. Les résultats sont notés dans la fig. 5. On remarque que les cas présentant une forte ou une moyenne intensité d'hématopoïèse sont le plus souvent associés à une maladie infectieuse ou à une asphyxie et à un moindre degré à une malformation cardiaque. Dans les cas présentant une faible hématopoïèse testiculaire, les diagnostics les plus souvent rencontrés sont également les maladies infectieuses et les asphyxies et en outre les pneumonoses à membranes. On notera de plus que les prématurés sont représentés par un pourcentage plus élevé dans le groupe à faible intensité hématopoïétique que dans celui à moyenne intensité et surtout que dans celui à forte intensité.

Si on étudie maintenant la tendance qu'ont les différents groupes de maladies à faire une forte et une moyenne intensité d'hématopoïèse testiculaire (fig. 6), on remarque que ce sont les affections sanguines, puis les asphyxies et les malforma-

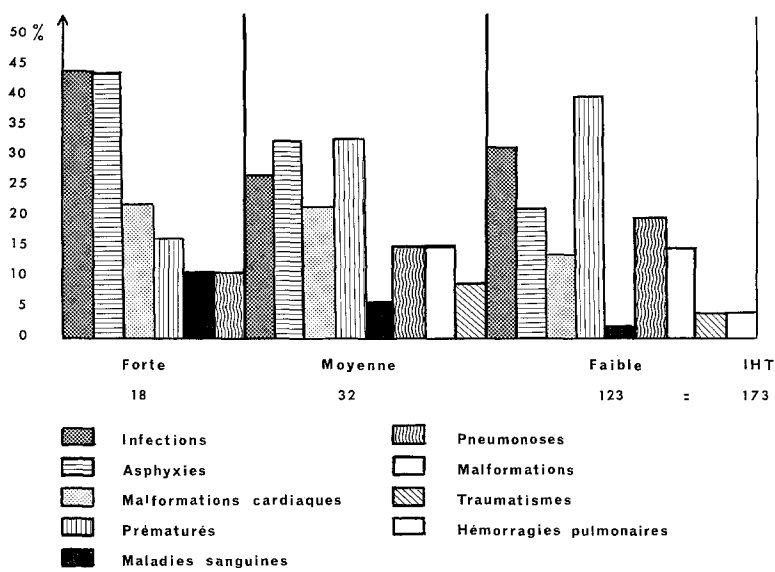


Fig. 5. Pourcentage des différents diagnostics dans les trois groupes d'intensité d'hématopoïèse testiculaire (IHT). Le nombre des diagnostics est supérieur au nombre des cas car plusieurs diagnostics sont mentionnés pour chaque cas

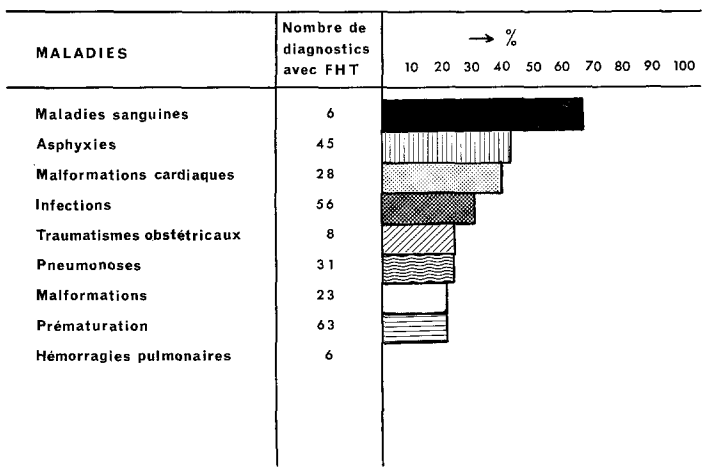


Fig. 6. Pourcentage des diagnostics, dans chaque groupe de maladie, présentant une hématopoïèse testiculaire d'intensité forte et moyenne

tions cardiaques et à un moindre degré les maladies infectieuses qui présentent le pourcentage le plus élevé de cas avec forte et moyenne intensité hématopoïétique.

Le pourcentage des diagnostics présentant une hématopoïèse intratesticulaire par groupes de maladies en fonction de l'âge est représenté dans la fig. 7. Nous avons admis que le pourcentage des diagnostics avec foyers d'hématopoïèse testiculaire, trouvé chez les enfants, par ailleurs en bon état, décédés rapidement à la suite d'un traumatisme obstétrical, pouvait être assimilé à des valeurs nor-

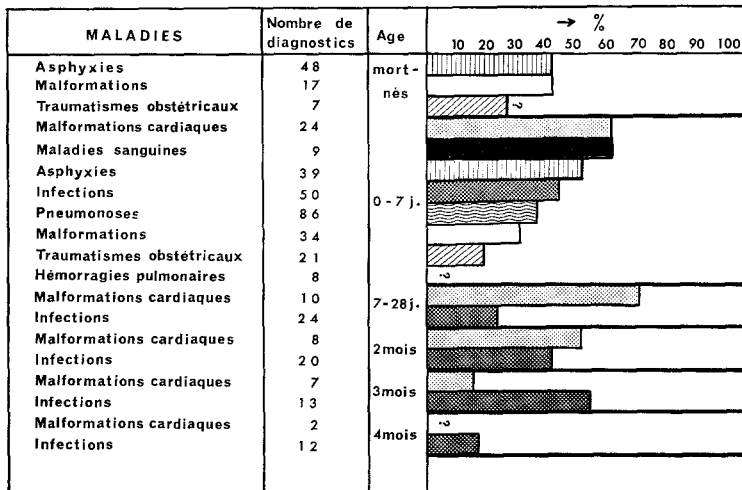


Fig. 7. Pourcentage des diagnostics avec hématopoïèse testiculaire par groupes de maladies en fonction de l'âge

males. Il apparaît alors que dans la période périnatale les pourcentages des diagnostics avec hématopoïèse testiculaire dans les autres groupes de maladies sont supérieurs à des degrés divers. Dans la période tardive du nouveau-né et chez le nourrisson jusqu'au 4ème mois, des foyers hématopoïétiques testiculaires ne sont trouvés que dans les maladies infectieuses et les malformations cardiaques. Certes, ces diagnostics représentent les causes de mort les plus fréquentes à cette période de la vie. Cependant, chez les enfants morts d'un autre type d'affection, à des âges équivalents, nous n'avons jamais trouvé de foyers d'hématopoïèse testiculaire. À partir du 4ème mois nous n'avons pas observé d'hématopoïèse intratesticulaire, sauf chez un enfant décédé à 7 mois qui présentait une trisomie 13—15.

En examinant le foie des enfants présentant une hématopoïèse testiculaire, nous y avons trouvé dans quasiment tous les cas, soit des foyers hématopoïétiques bien définis, soit des éléments d'hématopoïèse en quantité variable dans les sinusoides. Les intensités hématopoïétiques respectivement testiculaire et hépatique n'étaient pas toujours proportionnelles.

Dans les 6 cas de leucémie à notre disposition, groupant des enfants entre 2 ans et demi et 12 ans, nous avons trouvé 4 cas de leucémie myéloïde aiguë, 1 cas de leucémie lymphatique aiguë et 1 cas de leucémie lymphatique chronique. Dans 3 cas, nous avons observé une infiltration diffuse des testicules par des éléments leucémiques; dans 1 cas, de petits amas périvasculaires de cellules leucémiques et dans 2 cas, aucun élément pathologique. Dans les 4 cas avec infiltration, les cellules pathologiques étaient monomorphes et appartenaient à une seule série hématopoïétique.

Discussion

Les foyers d'hématopoïèse testiculaire chez l'enfant sont fréquemment constatés (26,5% des cas) et ceci surtout pendant les 3 premiers mois de vie. En effet, si

on fait la moyenne des pourcentages des cas avec hématoïose testiculaire de chacune des catégories d'âge jusqu'à 3 mois, on s'aperçoit qu'une hématoïose testiculaire apparaît dans le 36% des cas.

La présence d'une certaine hématoïose testiculaire pendant la période périnatale nous paraît être un phénomène banal; la preuve en est donnée d'une part par les cas d'enfants immatures ou prématurés décédés rapidement à cause de leur inadaptation à la vie extra-utérine et d'autre part par les nouveau-nés à terme, par ailleurs en bon état, décédés rapidement des suites d'un traumatisme obstétrical. Il nous semble cependant que certains états morbides tels que les maladies infectieuses, les maladies entraînant une hypoxie ou une anoxie d'une certaine durée, s'accompagnent d'une augmentation de la fréquence et de l'intensité de l'hématoïose testiculaire.

A partir du 7ème jour, les foyers d'hématoïose testiculaire ne se trouvent plus que chez les enfants présentant une infection ou décédés d'une malformation cardiaque isolée ou associée à d'autres malformations. Chez les enfants morts pour une autre raison, dans la même période de vie, nous n'avons jamais trouvé de foyers d'hématoïose testiculaires. La prédominance comme cause de mort, à partir du 7ème jour, des infections et des malformations cardiaques, affections associées fréquemment à une hématoïose extramédullaire intra-testiculaire, expliquerait la persistance à un taux relativement constant jusqu'au 3ème mois puis dégressif jusqu'au 4ème mois des cas avec hématoïose testiculaire.

MITA en 1914, dans les testicules d'enfants, trouve fréquemment des foyers d'hématoïose à la fin de la vie foetale et chez le nouveau-né, beaucoup plus rarement dans les mois suivants. L'enfant le plus âgé chez lequel il en trouva avait 6 mois et était décédé d'une tuberculose pulmonaire.

Les opinions recueillies dans la littérature sur la fréquence de la découverte de foyers hématoïotiques extramédullaires et sur la durée de leur persistance chez le nouveau-né et le nourrisson, sont variables (NAEGELI, 1923; MAXIMOW, 1927; GRUBER, 1930). On admet généralement, pour ce qui est du foie, qu'une hématoïose diffuse est visible du 4ème mois foetal au 7ème mois foetal. Dans les mois suivants, une disposition en foyers se manifeste de plus en plus et persiste à la naissance (THOENES, 1956). Pendant la première semaine de vie péri-natale, on assiste, habituellement, à une disparition progressive de l'hématoïose extramédullaire. Selon ZOLLINGER (1945), la présence d'une hématoïose extramédullaire dans les infections serait le résultat d'un mode de réaction du fœtus et du nouveau-né au phénomène infectieux, comparable à la formation des infiltrats lympho-plasmocytaires chez l'adulte. De plus, on s'accorde dans la littérature pour reconnaître que les maladies entraînant une hypoxie (malformations cardiaques cyanogènes, asphyxies d'une certaine durée, affections pulmonaires etc.), les anémies, les érythroblastoses foetales s'accompagnent volontiers d'une hématoïose extramédullaire (HERZENBERG, 1925; BRANNAN, 1927; ZOLLINGER, 1956; JACOBSON et MARKS et al., 1959).

La présence de foyers d'hématoïose extramédullaire intra-testiculaires apparaît donc comme un mode de réaction particulier du nouveau-né et du jeune nourrisson, à divers stimuli, pendant les premiers mois de vie. Ceci nous paraît également expliquer la différence existant entre le pourcentage de cas avec hématoïose testiculaire chez le prématuré et l'immature d'une part et le

nouveau-né à terme d'autre part. Cette différence est en effet apparemment surprenante, puisqu'il est généralement admis que les prématurés et les immatures présentent une hématopoïèse extramédullaire supérieure ou égale en fréquence et en quantité à celle du nouveau-né à terme. Or si on étudie de façon plus approfondie le groupe des prématurés et des immatures et le groupe des nouveau-nés à terme, dans notre série, on s'aperçoit que parmi les prématurés et les immatures, un certain nombre ne sont décédés rapidement que de leur inadaptation à la vie extra-utérine sans présenter une affection surajoutée connue pour favoriser une hématopoïèse extramédullaire. Par contre dans le groupe des nouveau-nés à terme, nombreux sont ceux qui sont décédés d'une maladie fréquemment associée à la présence de foyers d'hématopoïèse extramédullaire. Il nous semble donc que la différence entre les deux groupes peut s'expliquer par la présence fréquente, dans celui des nouveau-nés à terme, d'une affection favorisant une hématopoïèse extramédullaire.

Dans les cas de leucémie que nous avons examinés, nous n'avons jamais trouvé de foyers d'hématopoïèse dans les testicules, mais dans 4 cas une infiltration, soit diffuse, soit plus ou moins localisée, de cellules leucémiques.

En résumé, il nous semble donc que la découverte de foyers hématopoïétiques intra-testiculaires pendant la période périnatale est un phénomène banal, dont la fréquence et l'intensité peuvent être augmentées par certains stimuli (infections, hypoxie, anoxie), qui sont également responsables de sa persistance au delà de cette période, pendant les 4 premiers mois de vie. Durant ce laps de temps, une hématopoïèse extramédullaire testiculaire représenterait un mode de réaction particulier du jeune nourrisson à ces stimuli, mode de réaction disparaissant ensuite chez le nourrisson plus âgé et chez l'enfant.

Bibliographie

- BRANNAN, D.: Extramedullary hematopoiesis in Anemias. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **41**, 104—118 (1927).
- GRUBER, G. B.: In: *Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie* (F. HENKE — O. LUBARSCHE): Die Leber bei Erkrankungen der blut- und lymphbildenden Gewebs-Apparates. Bd. 5/1, S. 631—649. Berlin: Springer 1930.
- GUSEK, W.: Subendokardialer heterotoper Blutbildungsherd im Herzen einer Frühgeburt. *Z. Kreisl.-Forsch.* **46**, 930—933 (1957).
- HEMPEL, K. J., u. R. R. HELM: Über Rundzell- und Blutbildungsherde in Nebennieren. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Entstehung von sogenannten Myelolipomen. Frankfurt. *Z. Path.* **76**, 191—200 (1967).
- HERZENBERG, H.: Zur Frage der extramedullären Granulo- und Erythropoese. *Beitr. path. Anat.* **73**, 55—63 (1925).
- JACOBSON, L. O., E. K. MARKS, E. O. GASTON, and E. GOLDWASSER: Studies on erythropoiesis. *Blood* **14**, 634—643 (1959).
- MAXIMOW, A.: In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* (W. v. MÖLLENDORFF), Bd. 2/1: Extramedulläre Myelopoese, S. 417—425; Embryonale Entwicklung des Blutes und Bindegewebes. S. 466—517. Berlin: Springer 1927.
- MITA, G.: Physiologische und pathologische Veränderungen der menschlichen Keimdrüse von der fötalen bis zur Pubertätszeit, mit besonderer Berücksichtigung der Entwicklung. *Beitr. path. Anat.* **58**, 605—609 (1914).
- NAEGELI, A.: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik: Die embryonale Blutbildung*, 5. Aufl., S. 102—104. Berlin: Springer 1931.
- PLUM, C. M.: Extramedullary blood production. *Blood* **4**, 142—149 (1949).

- POTTER, E. L.: Pathology of the fetus and the infant, second ed., p. 621. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc. 1961.
- STULKOWSKI, K.: Study on hematopoietic foci in the lungs of fetuses and newborn infants as a form of inflammatory reactions. Pozn. Towarzy Przyjac. Nauk, Wydz. lek. **34**, 261—274 (1966).
- THOENES, W.: Über den Status der Erythropoese in der normalen Neugeborenenleber. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 220—238 (1956).
- Fetale Erythroblastose und ihre Grenzfälle. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 371—381 (1958).
- ZOLLINGER, H.: Foetale Entzündung und heterotope Blutbildung. Schweiz. Z. Path. **8**, 311—331 (1945).
- Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. Verh. dtsch. path. Ges. **40**, 22—40 (1956).

Dr. A. CALAME
Clinique infantile universitaire
CH-1011 Lausanne (Schweiz)