

Lésions bénignes hépatiques: le point de vue du clinicien

Anaïs Vallet-Pichard

6ème Réunion annuelle de Pathologie Digestive

Hôpital Cochin-Hôtel Dieu

Femme antillaise primipare de 24 ans

Découverte à la 2ème échographie anté-natale d'une lésion nodulaire de 4 cm dans le VI (juillet 2008)

Biologie

–Ag HBs +, ADN 250 UI/ml

–AFP 150 µg/l (grossesse?)

Echographie hépatique: aspect d'HNF

Accouchement à terme le 25/10/2008

Réévaluation en février 2009

AFP 60 000 $\mu\text{g/l}$

Echographie: tumeur de 11 cm du foie droit
hétérogène d'allure suspecte

TDM et IRM confirmant la nature suspecte

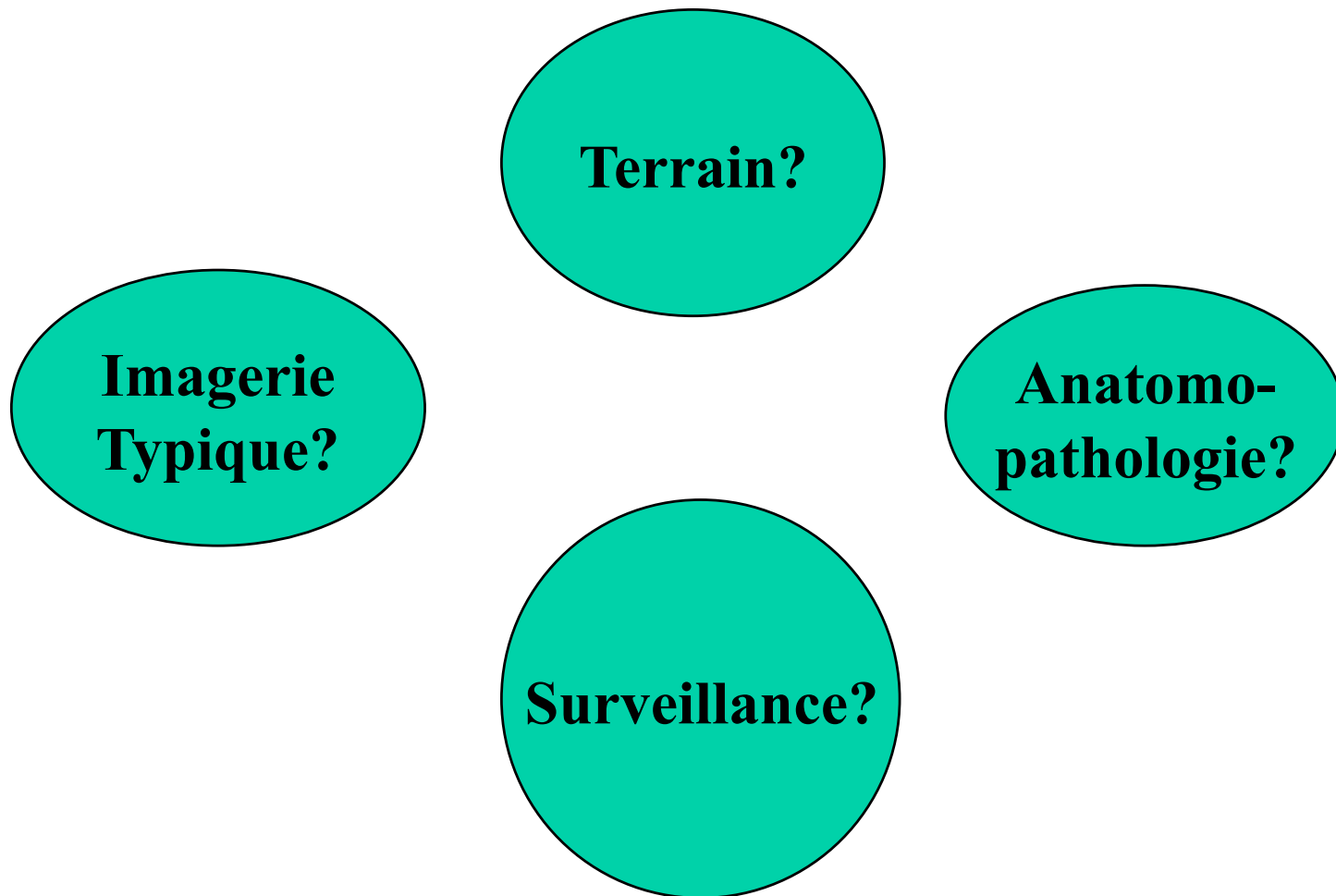
Hépatectomie droite le 24/03/2009

CHC de 11 cm

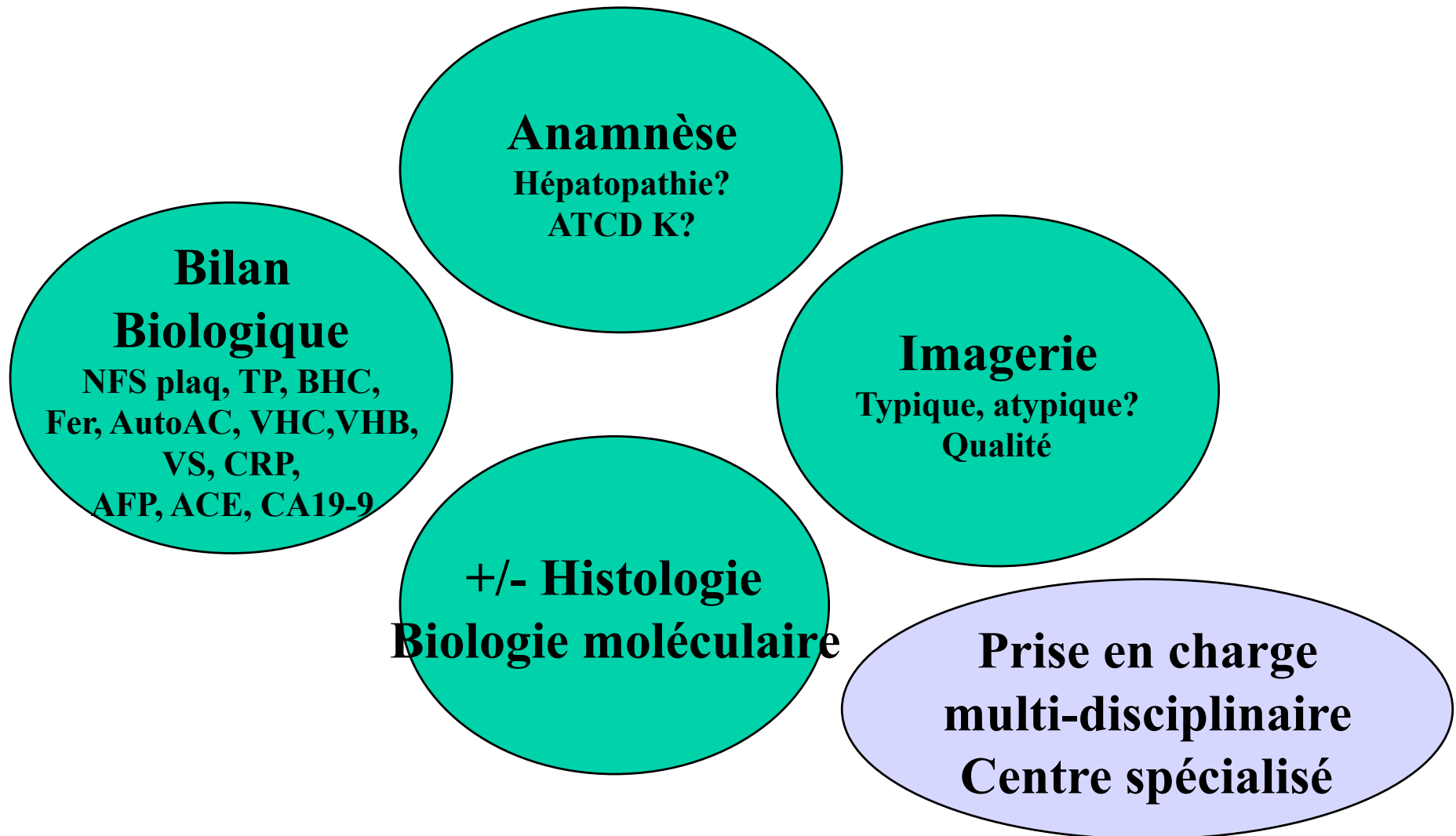
Foie adjacent A1F0

Lésions bénignes hépatiques

Les questions du clinicien



Le bilan à faire pour répondre à ces questions



2 groupes principaux de lésions hépatocytaires bénignes

Lésions régénératives
réactionnelles

=

Hyperplasies nodulaires
focales

Lésions tumorales

=

adénomes
hépatocellulaires

Hyperplasie nodulaire focale

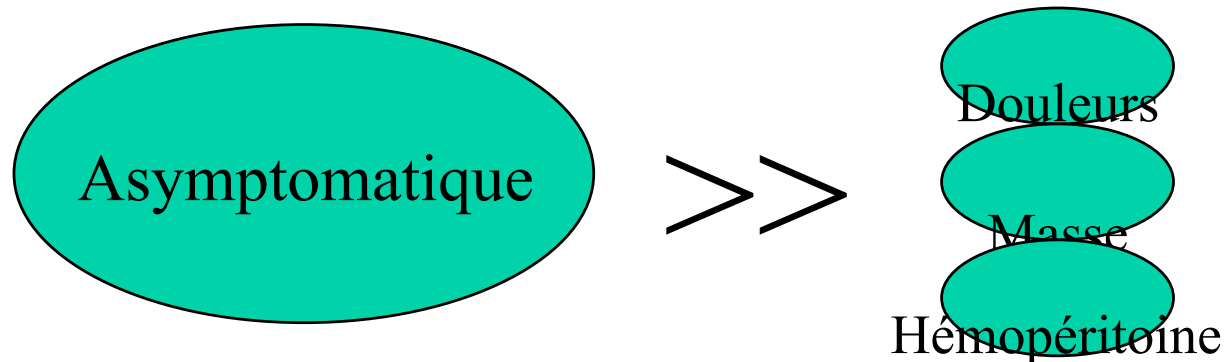
- Pseudotumeur
 - Processus réactionnel pseudo-tumoral
 - Augmentation du flux sanguin artériel, secondaire à une malformation vasculaire primitive ou secondaire
 - Parfois associée à pathologies vasculaires malformatives (Rendu Osler) ou tumorales (hémangioendothéliome épithélioïde)
 - Wanless et al. Hepatology 1985
- Nodule unique (2/3 des cas), < 5 cm (1-20 cm)

Hyperplasie nodulaire focale

- Tumeur bénigne du foie la plus fréquente après l'hémangiome
- 0,6 à 3% de la population générale
- F entre 20 et 50 ans (1 H pour 8 F)
- Rôle de la contraception orale (CO)
 - infirmé dans la pathogénie

Hyperplasie nodulaire focale

- Clinique



- Diagnostic:
 - TDM, IRM +++, échographie de contraste
- Diagnostic de certitude en combinant plusieurs imageries dans 90 à 100% des cas (centres experts)

Hyperplasie nodulaire focale

En cas d'atypie (terrain, imagerie): PBH

MORPHOLOGIE

Lésion circonscrite

Prolifération hépatocytaire
multinodulaire

Bandes fibreuses +/- épaisses

Fibrose stellaire centrale

Vaisseaux malformatifs

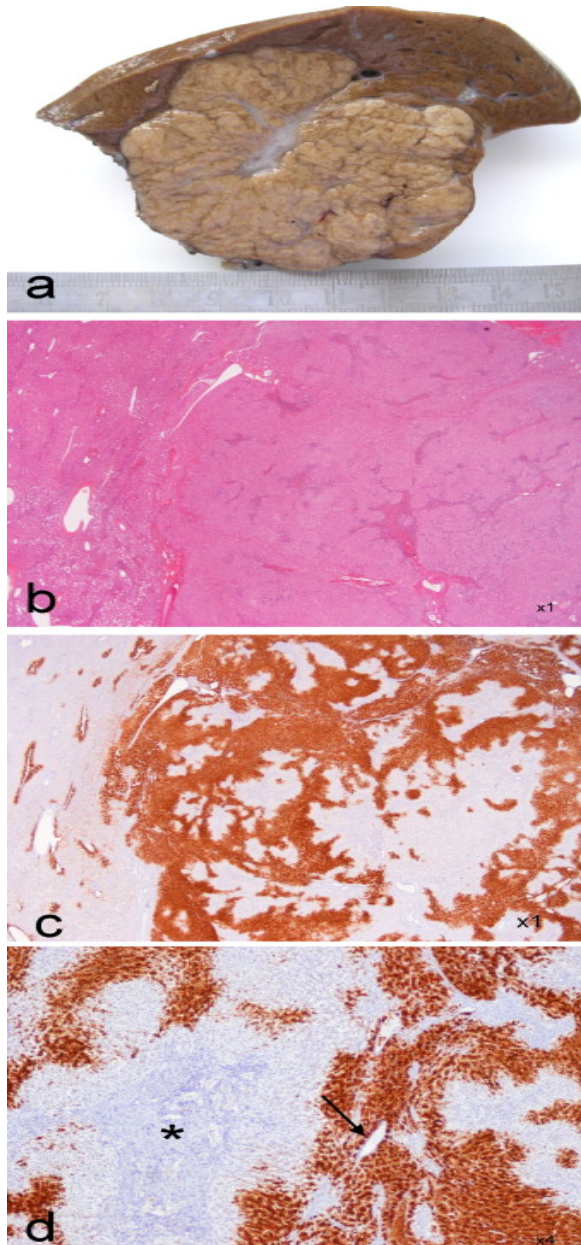
BIOLOGIE MOLECULAIRE

↗ ANGPT1/ANGPT2

Activation de la voie β -caténine
sans mutation du gène β -caténine

Immunomarquage de Glutamine
Synthétase, gène cible de β -
caténine, caractéristique

Rebouissou et al J Hepatol 2008



Exérèse d'une HNF symptomatique

a et b) Aspects macroscopique et histologique

c et d) Immunomarquage positif de GS en larges plages anastomosées, souvent centrées par des veines, restant à distance des bandes fibreuses

Bioulac-Sage et al. Gastroenterol Clin Biol 2008

Hyperplasie nodulaire focale

- Traitement:
 - Forme typique: abstention thérapeutique
 - Forme symptomatique: résection chirurgicale
- Surveillance:
 - IRM à 6 mois (satellite d'une tumeur maligne?)
 - Puis IRM ou échographie tous les ans pendant 3 ans
 - Cherqui et al. Gastroenterol Clin Biol 2008

Adénomes hépatocellulaires

- Entité hétérogène
- Nouvelle classification:
 - corrélations génotype-phénotype

Adénomes mutés pour le gène TCF1/HNF1-α	Adénomes mutés pour le gène β- caténine	Adénomes inflammatoires	Autres adénomes
--	---	------------------------------------	------------------------

Bioulac-Sage Hepatology 2009

- Plus rare que l'HNF

Adénomes hépatocellulaires

- Prévalence
 - 0,001% (sans contraception orale) à 0,03%
- Terrain habituel:
 - Femmes sous CO dans 85% des cas
 - Rôle des oestrogènes: mécanisme incompris
 - ↗ du risque de 20 à 100 fois
 - Risque plus faible avec les pilules moins dosées?
- Maladies métaboliques (glycogénoses, tyrosinémie), androgènes, pathologie vasculaire

Adénomes hépatocellulaires

- Taille et nombre variable
 - > 10 nodules = adénomatoze
 - > 5 cm = risque de nécrose et d'hémorragie
- Transformation maligne rare mais documentée
 - androgènes
 - glycogénose,
 - mutation β -caténine
- Potentiel évolutif variable: stabilité, augmentation ou régression après arrêt des traitements hormonaux

Adénomes hépatocellulaires

- Clinique

Asymptomatique

50%

Douleurs

Masse
HMG

Hémopéritoine

50%

- Biologie

Normale

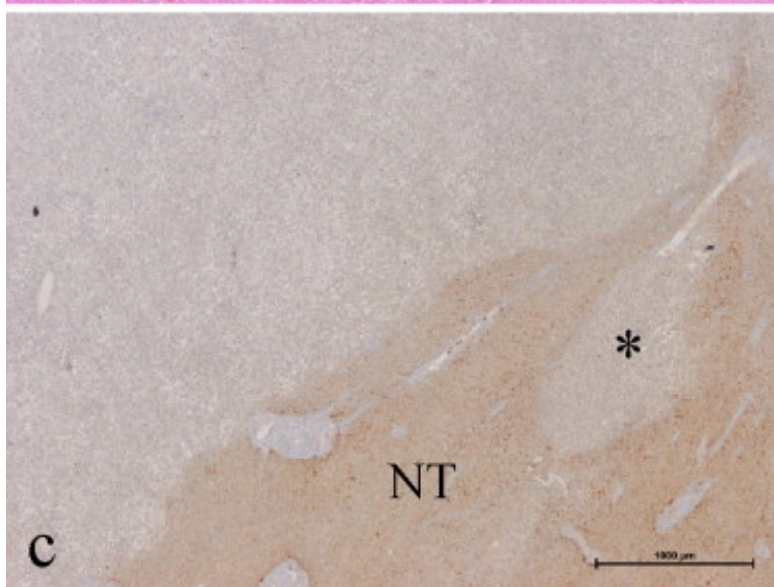
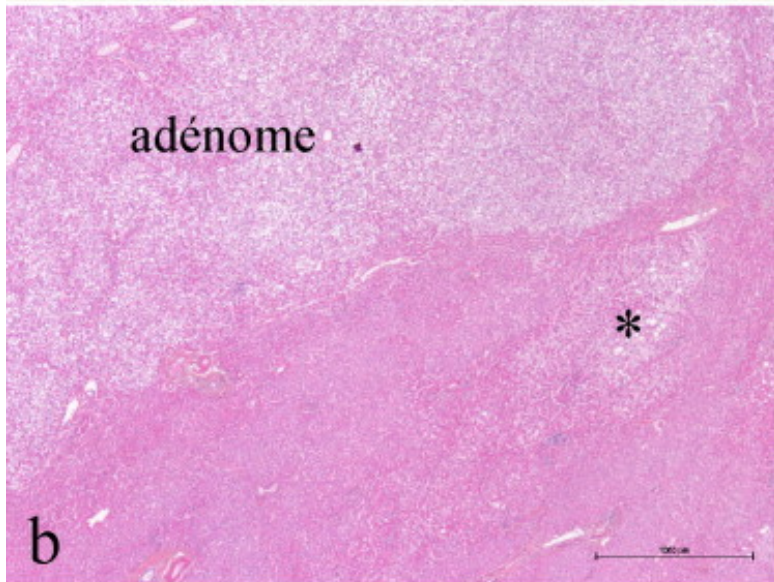
>

cholestase

Syndrome
inflammatoire

Adénomes hépatocellulaires mutés HNF1- α

- 35-40% des adénomes
- Mutation constitutionnelle (diabète MODY3)
- **Stéatose marquée**
- Mutation inactivatrice d'HNF1- α
 - répression du gène LFABP
- Immunohistochimie (Ac anti-LFABP):
 - absence d'expression de la protéine LFABP par les hépatocytes tumoraux



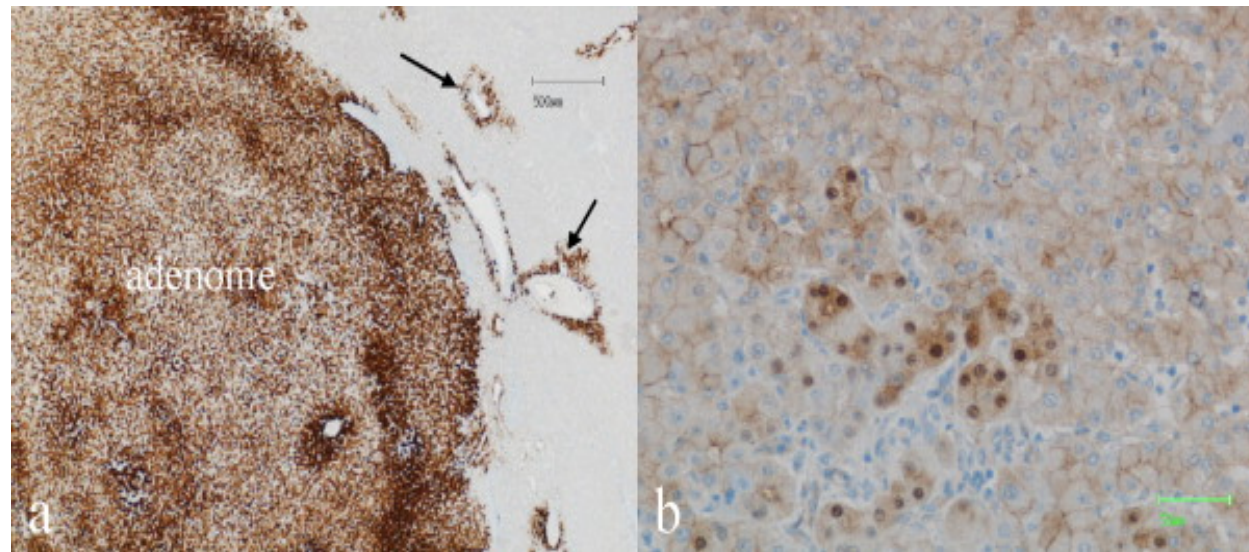
Adénome muté HNF1 α

- a) Exérèse d'un adénome de 5,5 cm**
- b) Adénome stéatosique avec foyer débordant sur le foie adjacent (*)**
- c) Absence d'expression de LFABP dans l'adénome contrastant avec le foie non tumoral adjacent (NT) (immunomarquage avec Ac anti-LFABP)**

Bioulac-Sage et al. Gastroenterol Clin Biol 2008

Adénomes hépatocellulaires mutés pour le gène β -caténine

- 15% des adénomes
- Hommes
- CHC mutés dans 20 à 35% des cas pour le gène β -caténine
- Quelques atypies cytonucléaires
- Immunohistochimie: hyperexpression de la β -caténine
= marquage aberrant cytoplasmique et nucléaire
- GS = expression forte et diffuse



Exérèse d'un adénome de 35 mm, muté β -caténine

- a) Expression forte et diffuse de GS dans l'adénome; distribution normale de GS dans le foie non normal, exprimé uniquement dans une ou deux travées hépatocytaires péracentrolobulaires (flèche)**
- b) Expression aberrante nucléaire et cytoplasmique focale de β -caténine dans l'adénome**

Adénomes hépatocellulaires inflammatoires ou téléangiectasiques

- **Anciennement HNF téléangiectasique**
- 40 à 50% des adénomes
- H et F
- Lien avec obésité, OH, Sd métabolique, NASH
- Syndrome inflammatoire biologique

Adénomes hépatocellulaires inflammatoires ou télangiectasiques

MORPHOLOGIE

Dilatations sinusoidales

Infiltrats inflammatoires

Vx artériels (paroi épaisse)

Réaction ductulaire

Bandes fibreuses

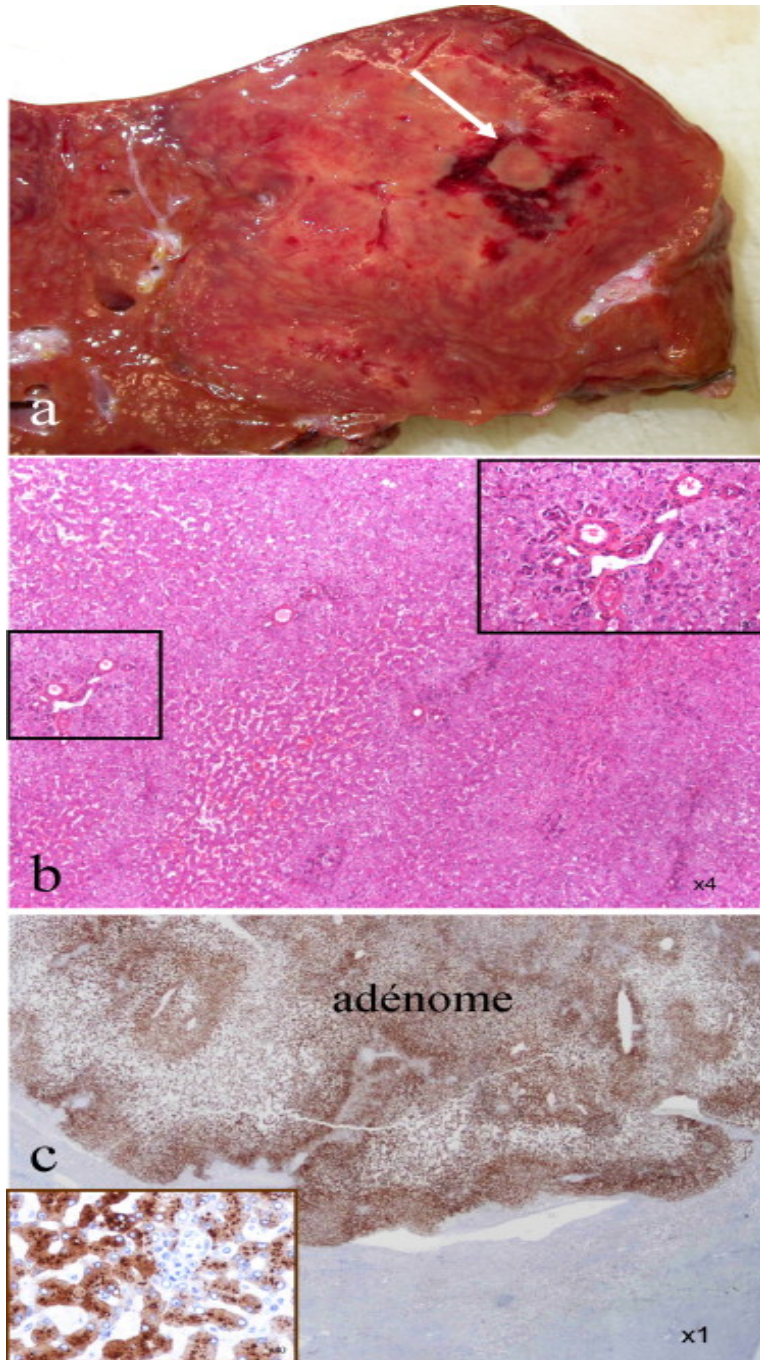
≈ HNF

IMMUNOHISTOCHIMIE

Sur-expression des protéines
de l'inflammation:

→ sérum amyloïde A
(SAA) → CRP

+/- mutation du gène β -
caténine (risque de CHC)



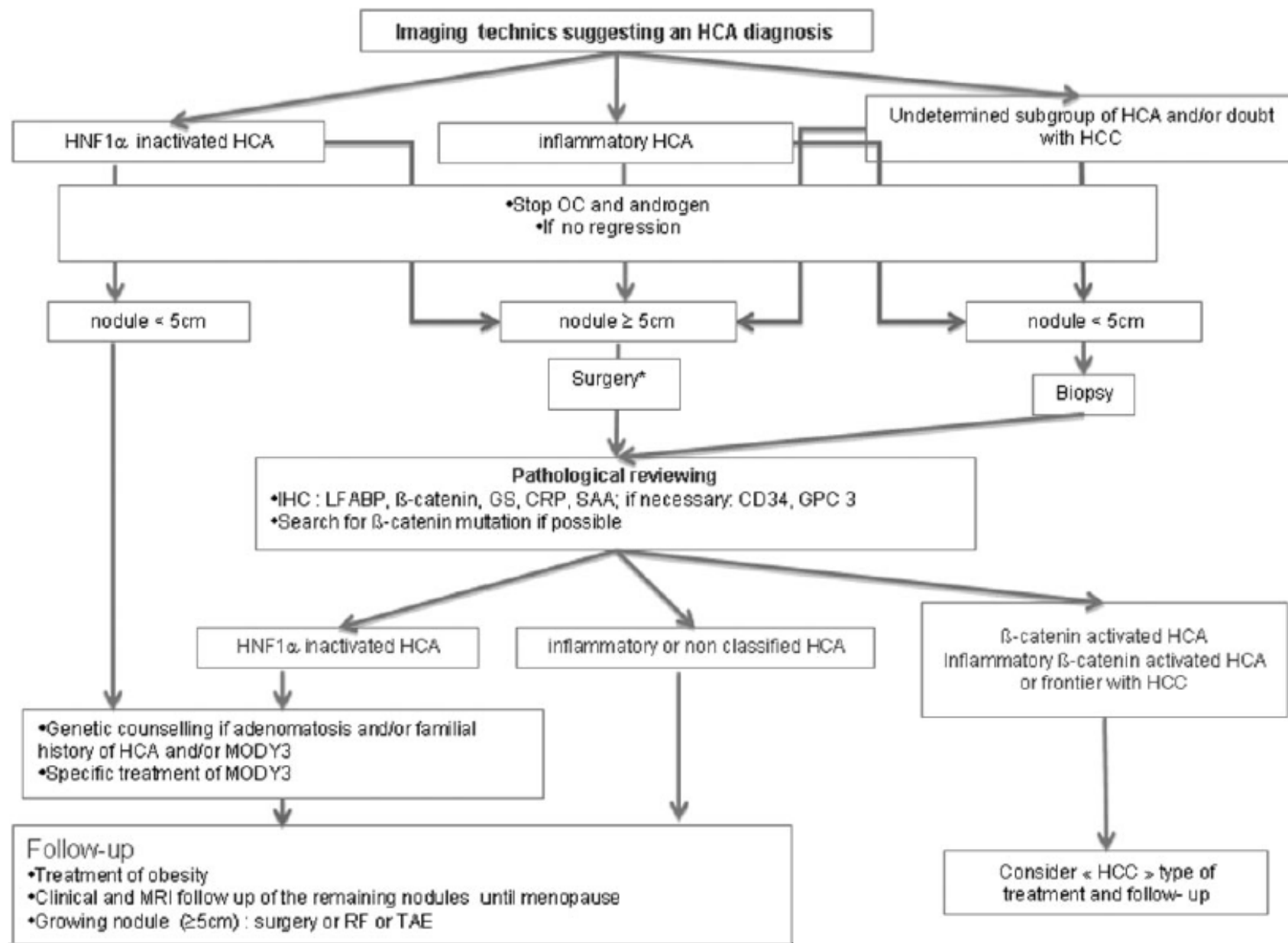
Exérèse d'un adénome de 50 mm

- a) Aspect marbré avec zone hémorragique centrale**
- b) Grandes plages de dilatation sinusoidale, infiltrats inflammatoires autour de nombreuses sections d'artères à paroi épaisse (encart)**
- e) Positivité des hépatocytes tumoraux avec l'Ac anti-SAA (encart)**

Bioulac-Sage et al. Gastroenterol Clin Biol 2008

Adénomes hépatocellulaires

- Arrêt des contraceptifs oraux
- Traitement chirurgical
- Résection de type carcinologique
- Cas particulier de l'hémopéritoine: embolisation artérielle hépatique en urgence puis intervention élective



Conclusion:

la problématique du clinicien

- S'assurer que la tumeur est bénigne
- Raisonner selon

Terrain

Foie sous-jacent

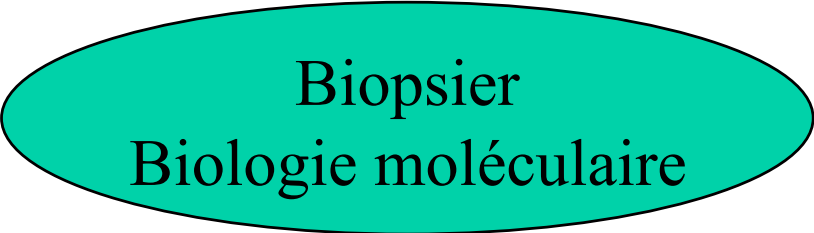
ATCD de cancer

- Rester méfiant sur la nature bénigne d'une lésion s'il existe une hépatopathie même non cirrhotique ou s'il existe un ATCD de cancer

Conclusion:

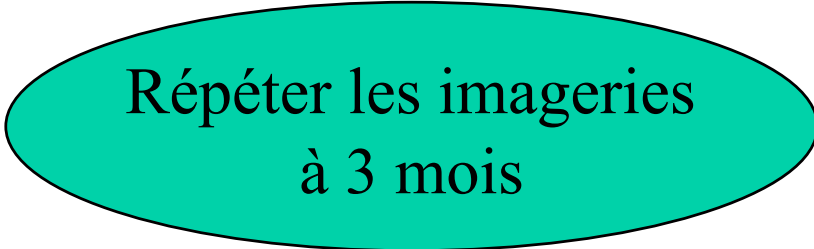
la problématique du clinicien

- En cas de doute



Biopsier
Biologie moléculaire

voire



Répéter les imageries
à 3 mois

- Intérêt de la biopsie en foie non tumoral

Conclusion:

la problématique du clinicien

- Indications opératoires rares, dans des centres spécialisés
- 2 pièges:
 - chirurgie abusive (HNF)
 - méconnaître une tumeur maligne