

AGeMIG
association genevoise
des médecins de famille
internistes généralistes



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Centre des Affections Hépatobiliaires et
Pancréatiques (CHBP)

Nodule du foie de découverte fortuite chez une jeune femme

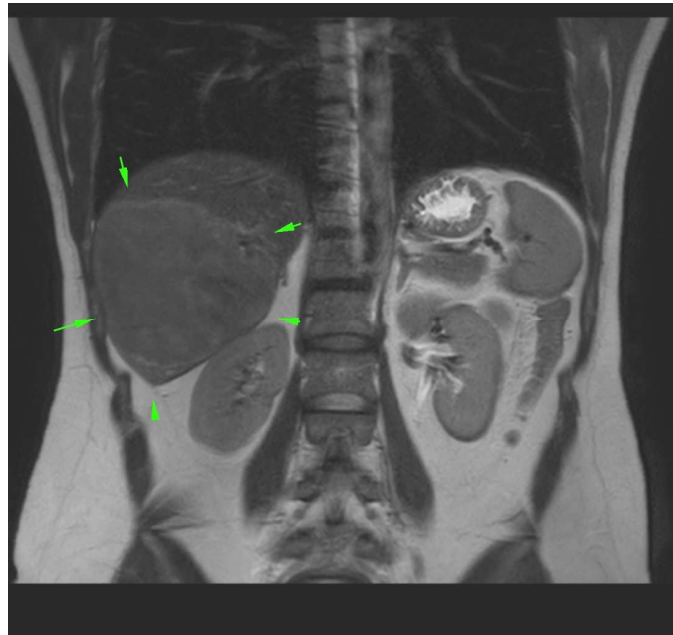
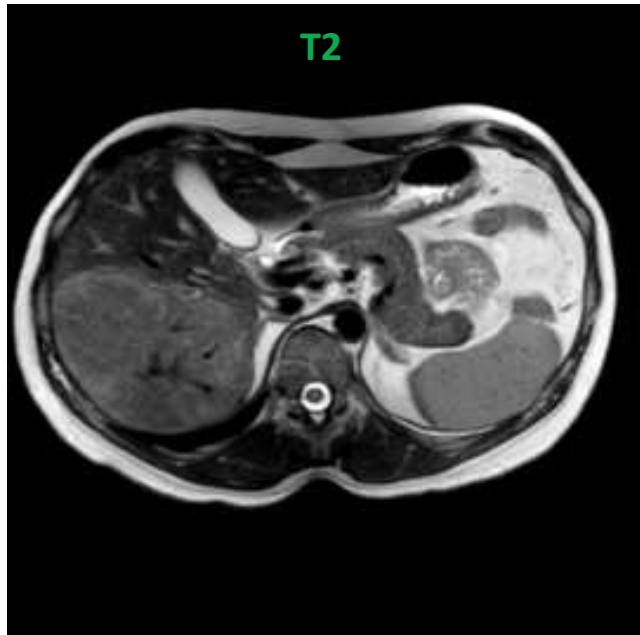
Cas clinique interactif

Intervenants: Dre. A. Bornand (service de Pathologie Clinique)
Dr. A. Ricoeur et Dr. Grossmann (service de Radiologie)
Pr. L. Spahr (service de Gastroentérologie et Hépatologie)

Mlle S. 1976

- Bonne santé habituelle. Check-up
- ATCD: (2017) crise épilepsie unique (*bilan négatif, 0 traitement*)
- Tabac 0, alcool 0. Pilule contraceptive +
- Poids 53 kg, taille 162 cm. Exa clinique sp
- Investigations
 - Labo
 - **GGT 425 UI/L, Ph. Alcaline 2 x N**
 - Transaminases N, bilirubine N
 - Imagerie...





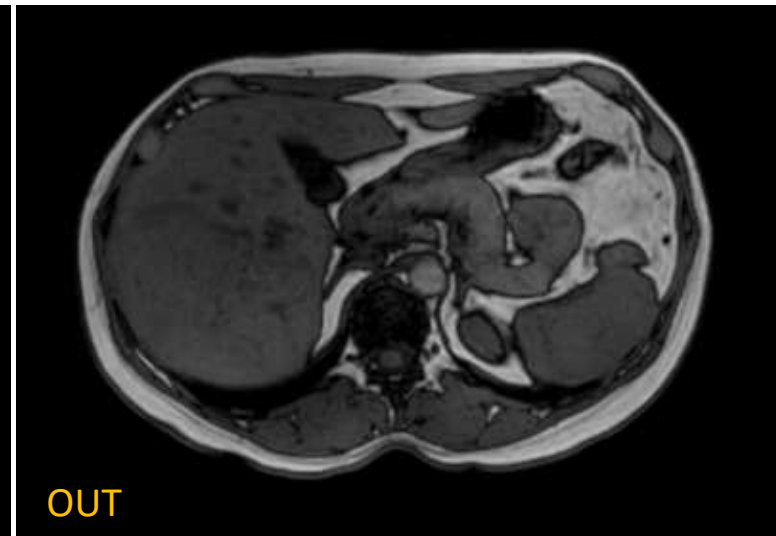
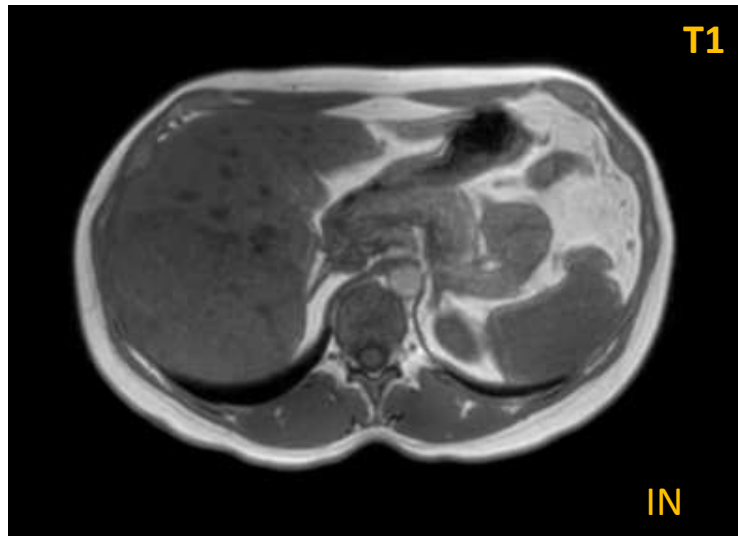
IRM initiale

T2

- Sensible à l'eau
- **12 x 8 x 10 cm**, secteur postérieur du foie droit.
- Lésion unique
- Aspect de cicatrice centrale

T1

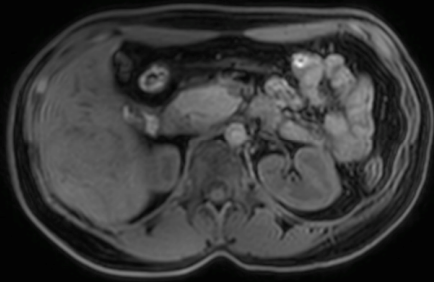
- Séquence anatomique
- In / out phase
- Détection de la graisse microscopique intra-cellulaire
- Stéatose diffuse (pas de graisse surajoutée intra-lésionnelle)



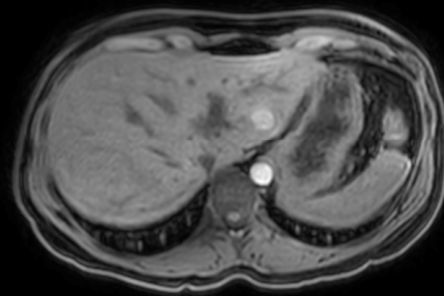
Injection de Gadolinium (Primovist)

→ *Séquences dynamiques*: lésion hypervasculaire, rehaussement marqué au temps portal

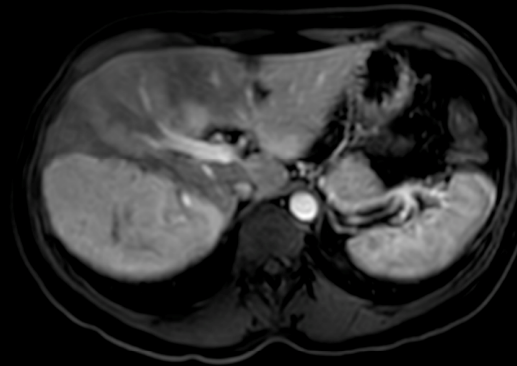
Natif



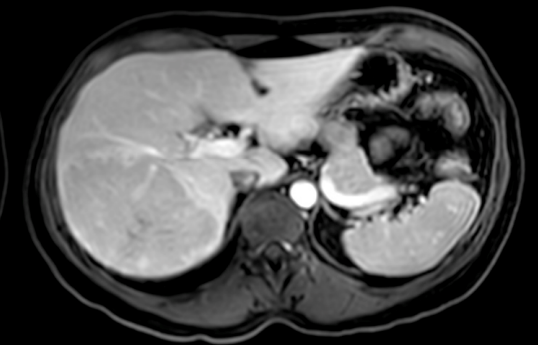
Artériel



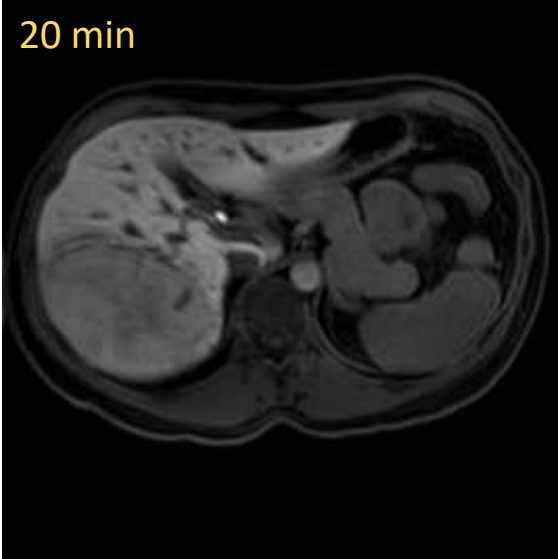
Veineux



Tardif (3 min)



20 min

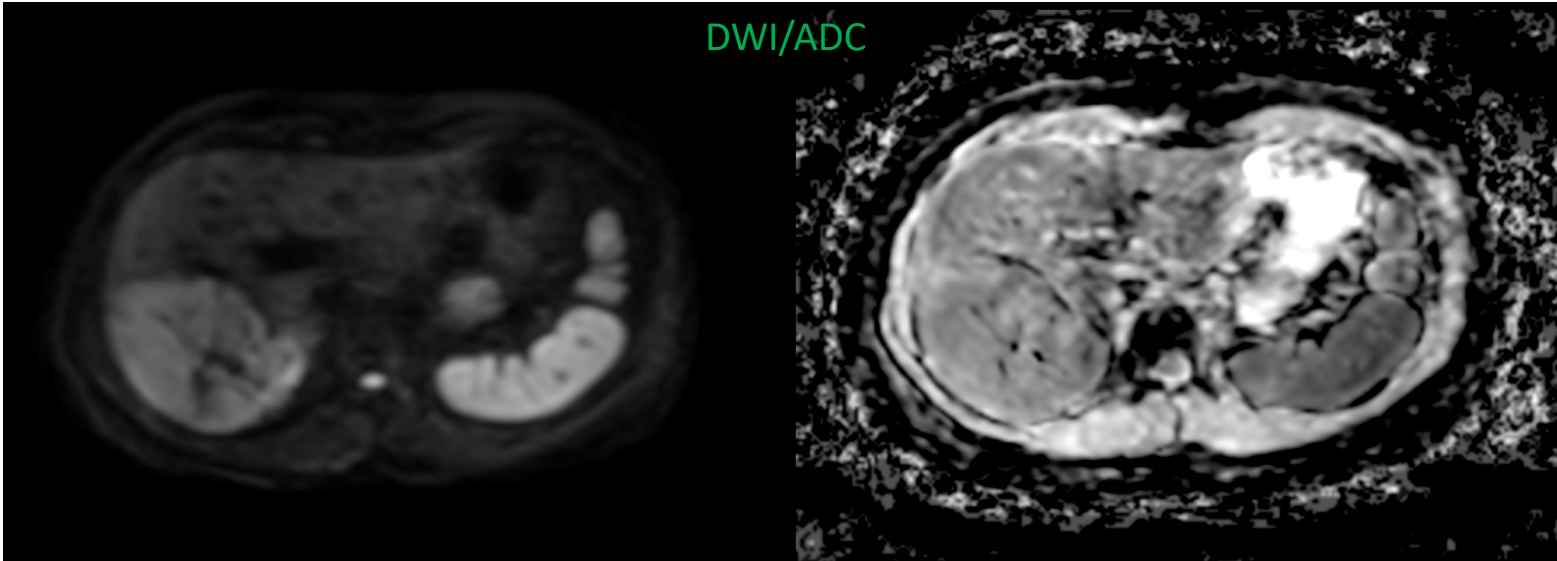


Primovist (Gadoxetate disodium)

- Produit de contraste gadoliné hépato-spécifique
- Excrétion rénale (50%) ET hépatique (50%)
- Hépatocytes fonctionnels captent le Primovist à la phase hépato-biliaire (20 min)
- HNF capte le Primovist aux phases tardives

→ Captation du Primovist (modérée : Hypointense par rapport au parenchyme hépatique)

DWI/ADC



DWI/ADC

- Hypersignal B800
- Sans restriction de diffusion

Diagnostic de suspicion: **HNF atypique**

HNF Typique

IRM : lobulé, homogène, hyperT2, isoT1,
hypervascularisé, homogénéisation portale et tardive,
pas de capsule, cicatrice stellaire
+ **captation phase hépato-biliaire**

HNF Atypique

Sans cicatrice, **hétérogène**, pseudo-capsule, **pas de rehaussement de la cicatrice centrale, captation faible du Primovist, hyperT2 avec rehaussement portal/tardif plus intense.**

→ DD: Adénome

HNF: hyperplasie nodulaire focale

Mlle S. 1976

Question 1

Quels sont les éléments anamnestiques/cliniques/biologiques/radiologiques qui sont de nature à vous orienter vers le diagnostic de cette lésion?

- A. Absence de maladie chronique du foie connue
- B. Présence d'une cicatrice centrale à l'imagerie
- C. Coexistence de troubles neurologiques (crise épilepsie)
- D. Prise d'oestroprogestatifs (pilule)
- E. Absence de contexte/antécédents oncologiques

Réponse: A, B, D, E

Mlle S. 1976
Question II

Quels sont les 2 diagnostics les plus probable?

- A. Carcinome hépatocellulaire
- B. Hyperplasie nodulaire focale
- C. Hémangiome géant
- D. Adénome hépatocytaire

Réponse: B, D

Mlle S. 1976
Question III

A votre avis la distinction entre ces 2 principaux diagnostics est:

- A. Pas très importante...
- B. Utile surtout d'un point vue académique, mais..
- C. Utile et cliniquement relevant
- D. Je ne sais pas

Réponse: C

ADENOME HEPATOCTYTAIRE



HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE

▪ Risques

- Rupture/hémorragie
- Transformation maligne
- Oestroprogestatifs (pilule)
 - STOP
- Surveillance/suivi: **OUI**

▪ Risques

- Aucun!
- Oestroprogestatifs (pilule)
 - Peuvent être poursuivis
- Surveillance/suivi: **NON**

Incidentalomas

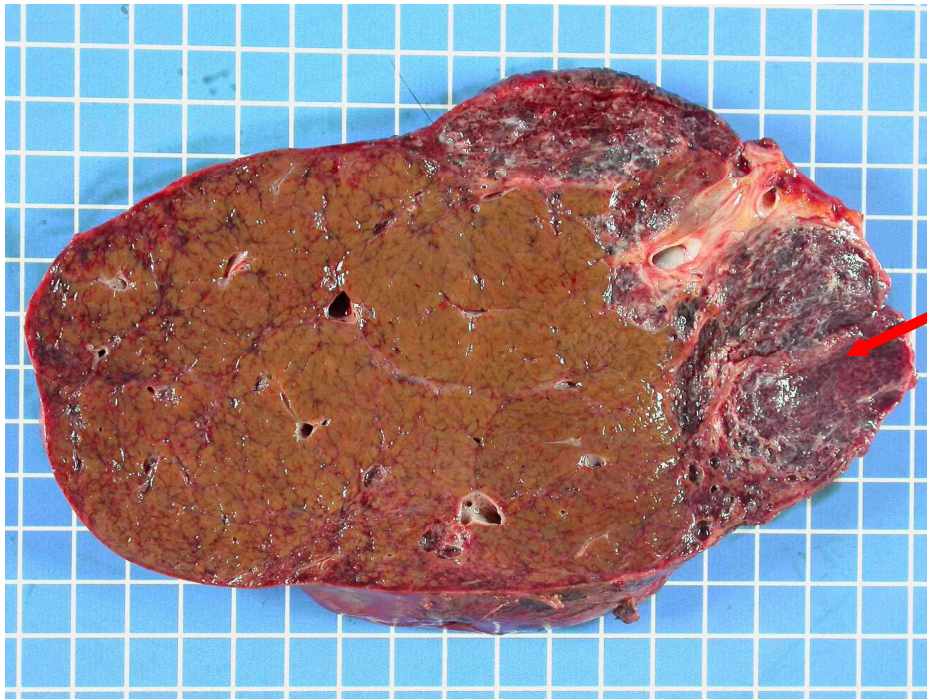
Benign bile duct tumors	25%
Hemangioma	20%
Focal nodular hyperplasia (FNH)	8%
Liver cell adenoma	1%
Nodular regenerative hyperplasia (NRH)	2%
Peliosis hepatis	1%
Malignant tumor (metastasis > primary)	1%
Simple cysts	1%



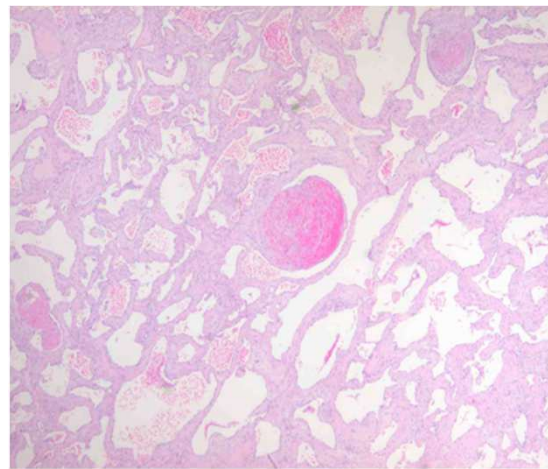
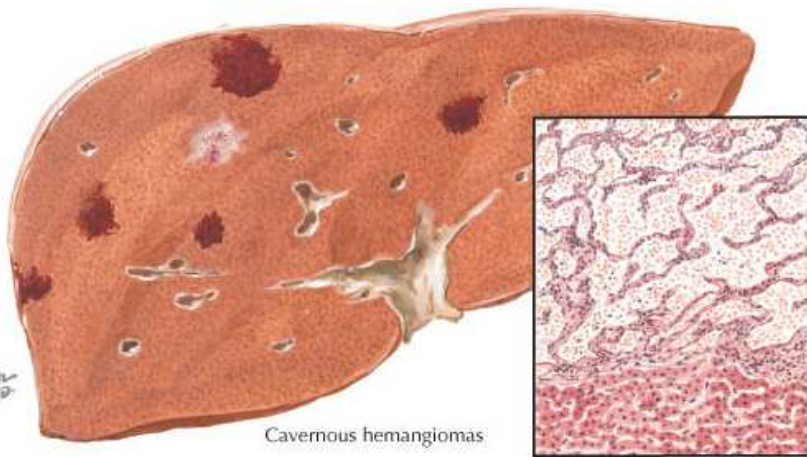
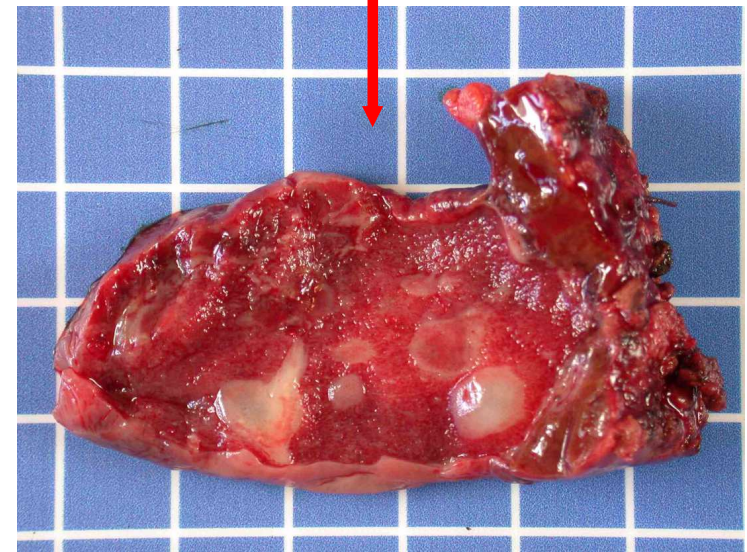
	35-41y	42-48y	49-55y	56-62y	63-69y
Focal nodular hyperplasia (FNH)	■	■	■		
Liver cell adenoma	■	■	■		
Cavernous hemangioma	■	■	■	■	■
Benign bile duct tumors		■	■	■	■
Peliosis hepatis		■	■		
Nodular regenerative hyperplasia (NRH)				■	■
Malignant tumor					■

Hémangiome caverneux

- 2 à 4 % de la population générale +++
- Tumeur vasculaire bénigne
- Souvent multiples (70 %)
- Taille variable : qqs cm (rares angiomes géants)
- Complications très rares (*consommation plaquettaire via thrombose*)

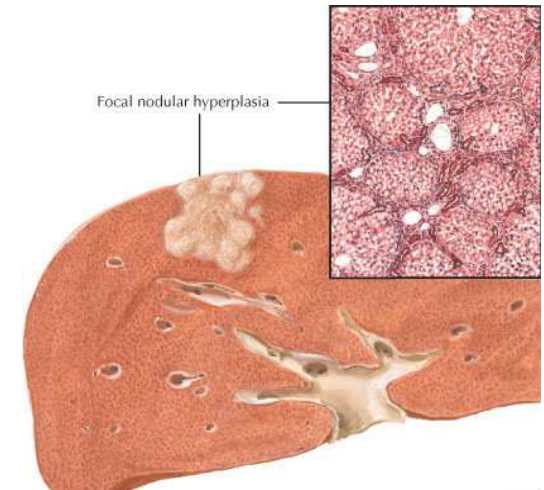


Hémangiome
caverneux

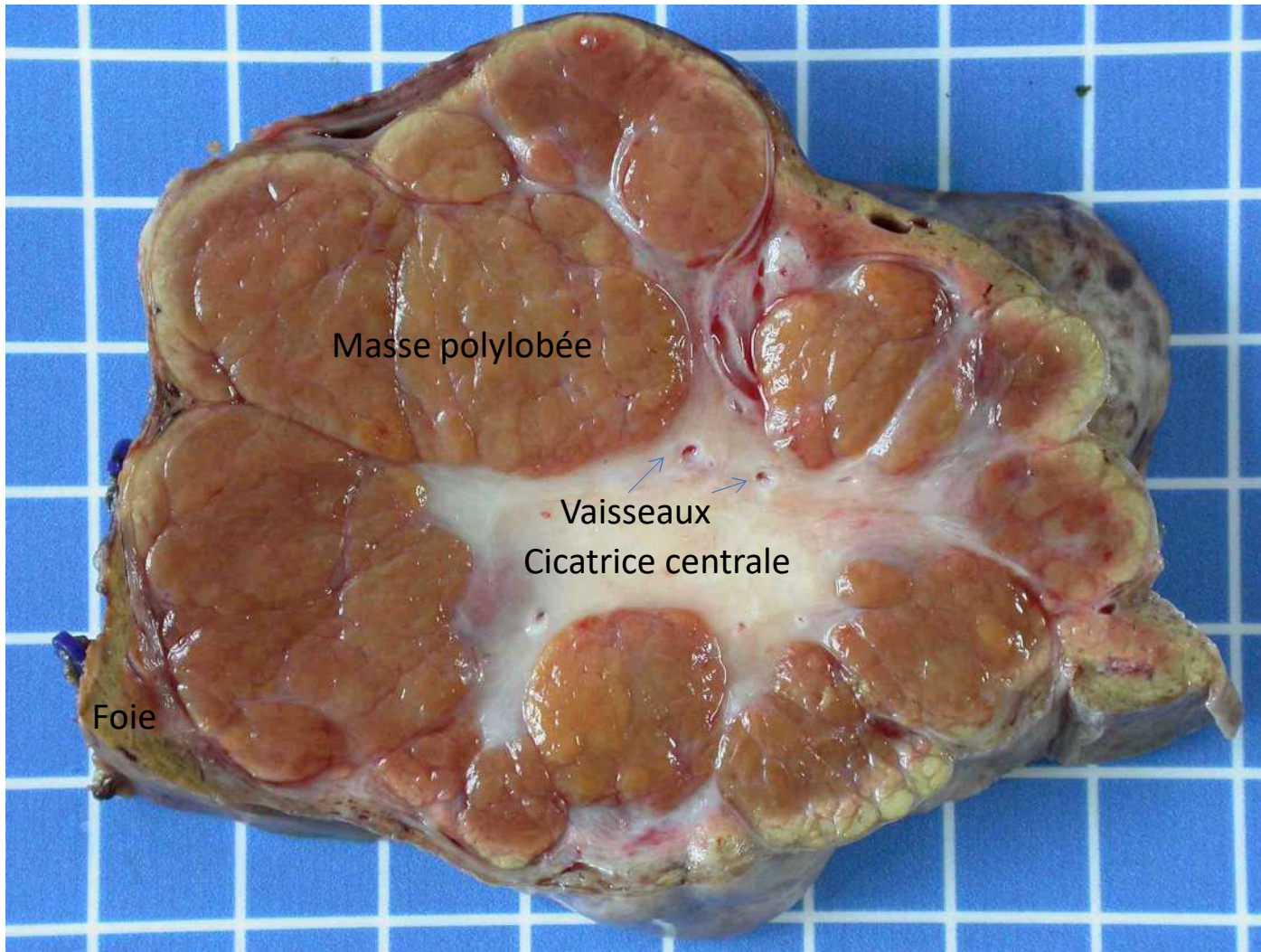


Hyperplasie Nodulaire Focale (HNF)

- Hyperplasie du parenchyme hépatique en rapport avec une augmentation localisée du flux sanguin secondaire à une anomalie vasculaire acquise ou congénitale
- Le plus souvent: masse polylobée avec cicatrice fibreuse centrale, siège des vaisseaux malformés
- Aucun risque de dégénérescence +++
- Pas de risque hémorragique +++
- Pas de lien avec les oestrogènes



Hyperplasie nodulaire focale (HNF)





Centre des Affections Hépatobiliaires et
Pancréatiques (CHBP)

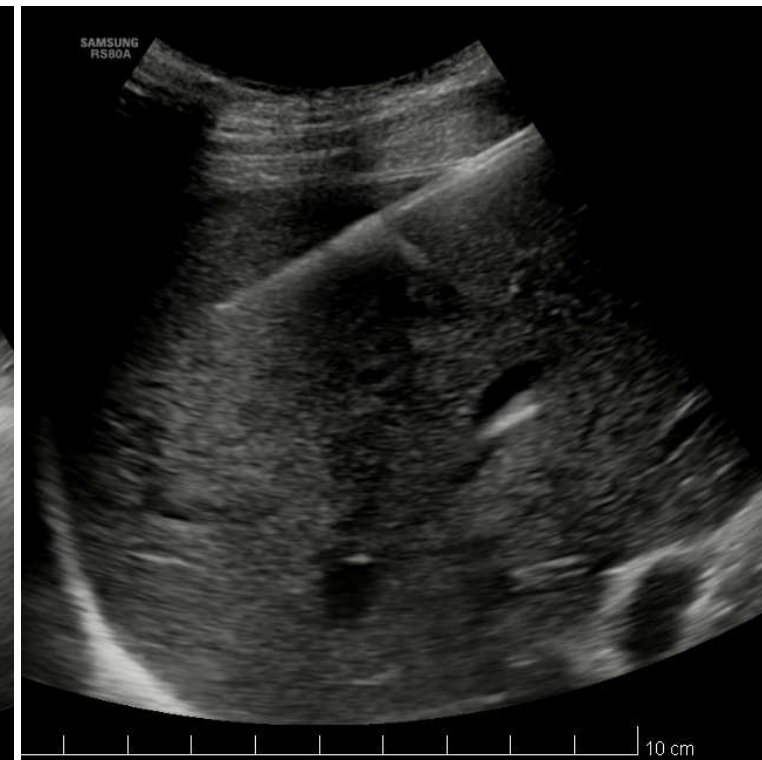
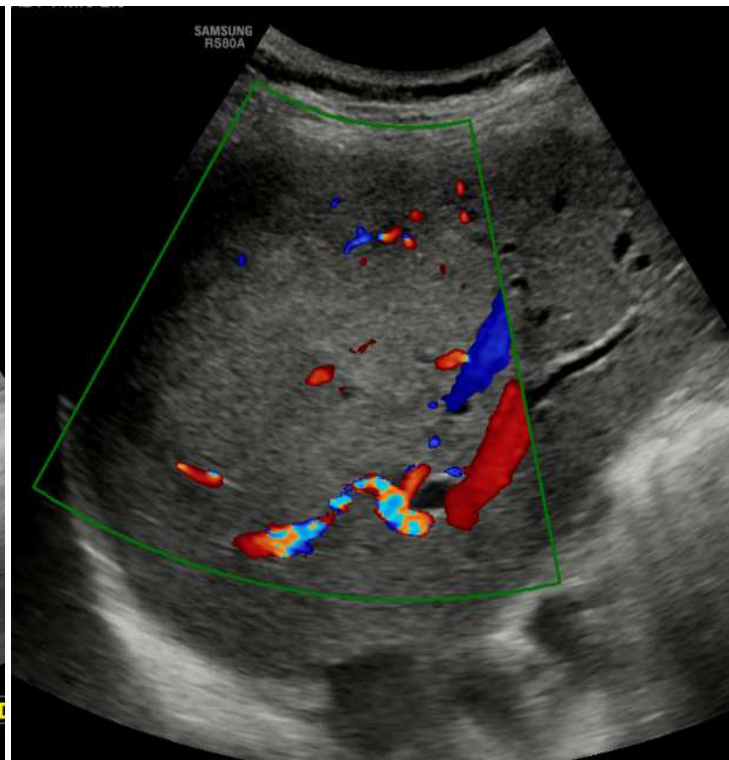
FORUM MULTIDISCIPLINAIRE (2 x / semaine)



BIOPSIE DE LA LESION SOUS ECHOGRAPHIE

Biopsie à but diagnostique

- Lésionnelle → trajet de ponction en traversant du parenchyme sain : diminue le risque de saignements extra-capsulaire
- Foie non lésionnel : recherche d'hépatopathie sous-jacente

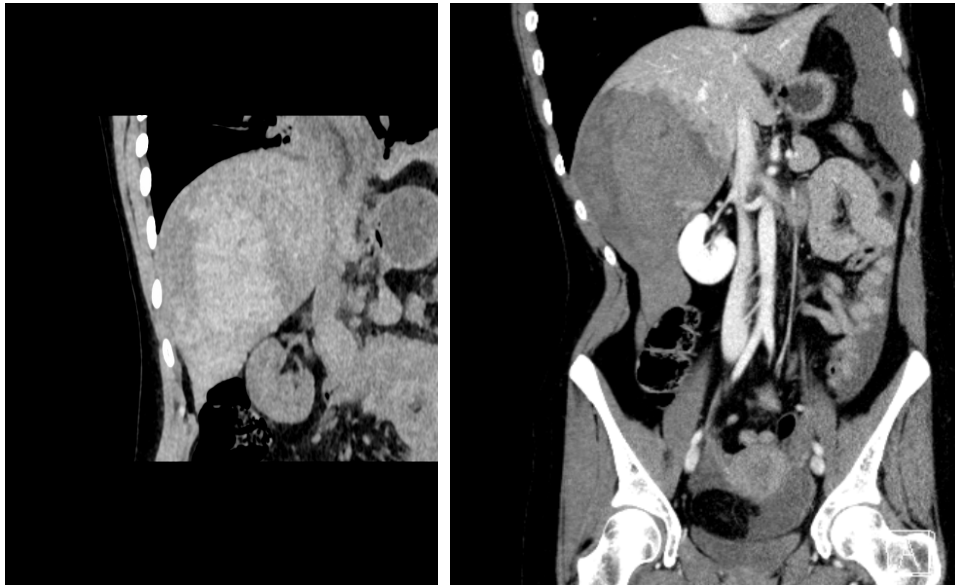
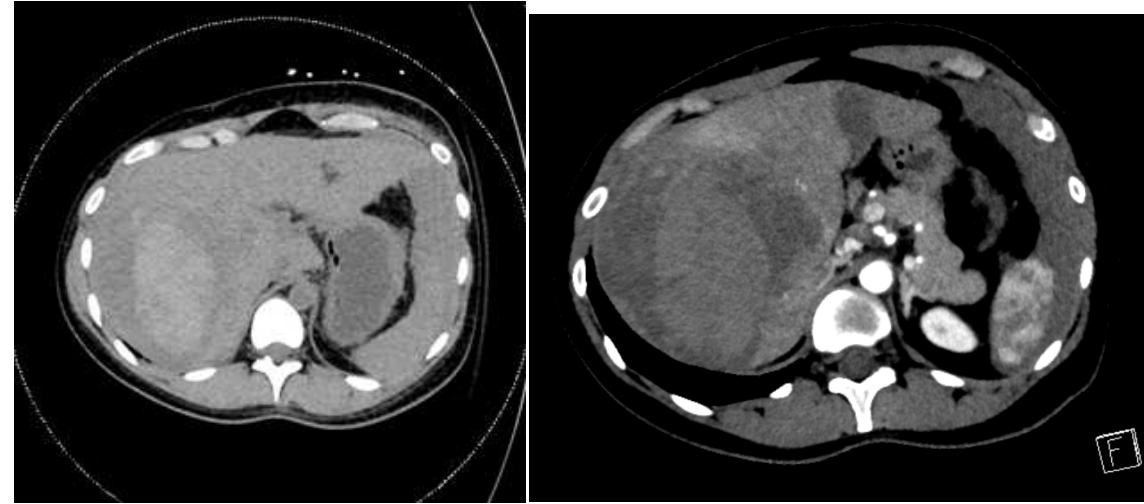


Lésion hyperéchogène, hétérogène, vascularisée (Doppler)

Biopsie aiguille Co-axiale 18G

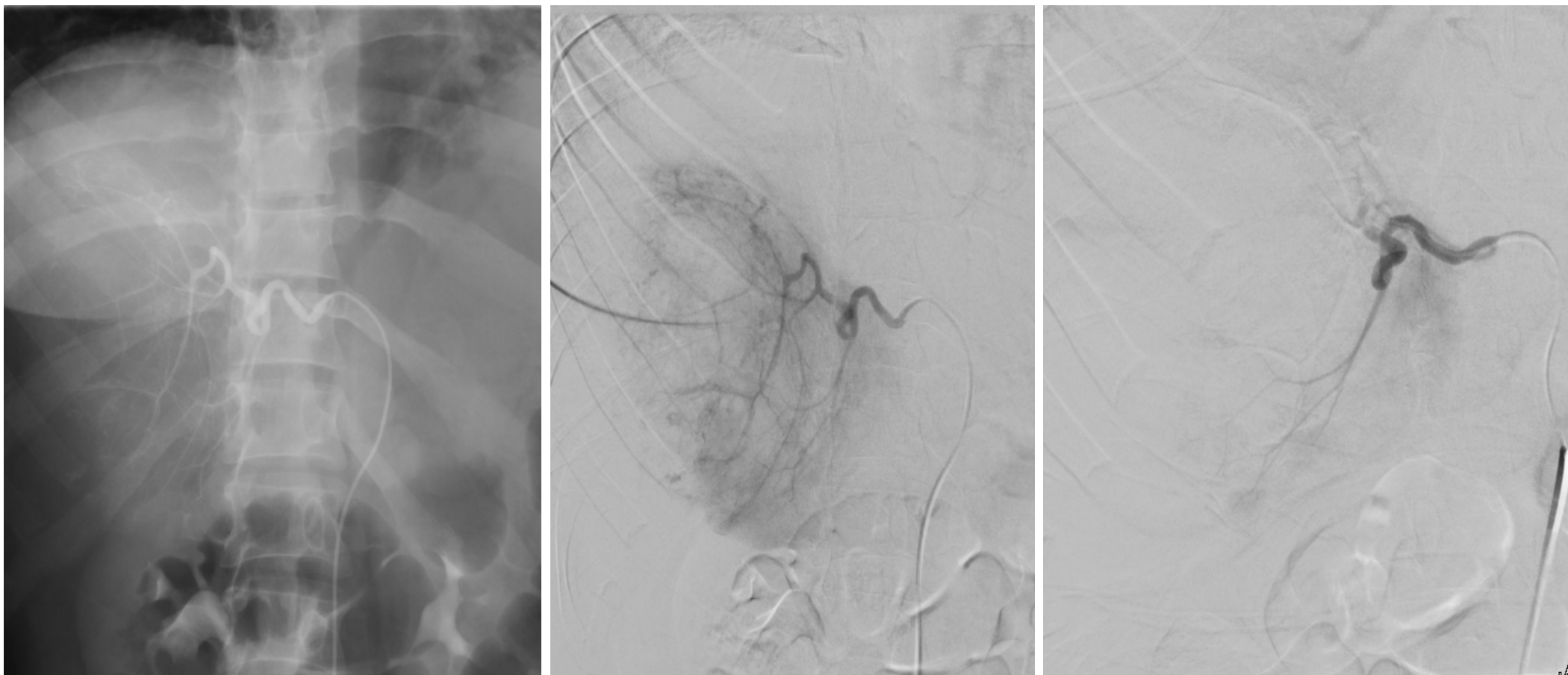
Evolution

- Suites immédiates sp
- 24h après la biopsie:
 - Douleurs abdominales
 - Baisse de Hb (140 → 120 gr/L)

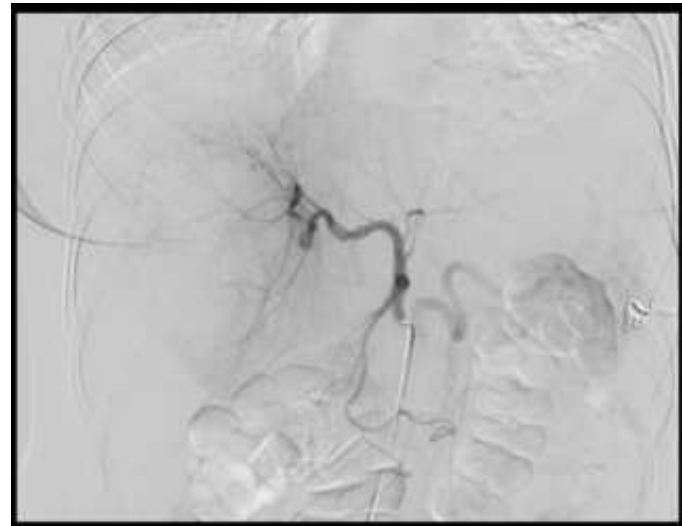


Hématome du foie sous capsulaire avec hémopéritoine

Embolisation artérielle sélective de l'artère hépatique du segment VII

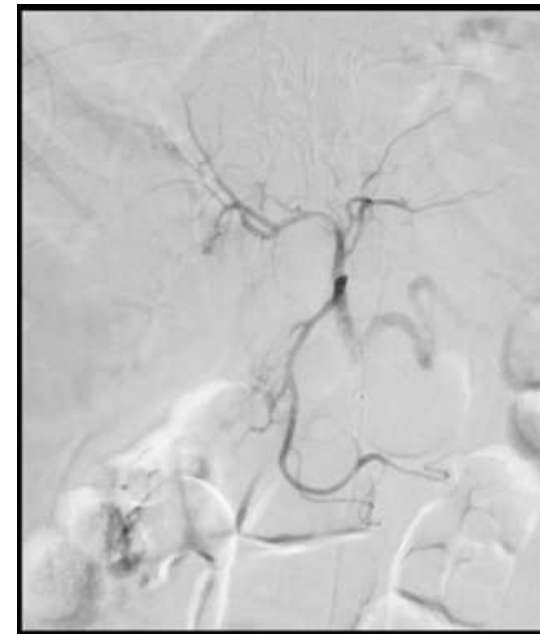


Microsphères d'embolisation 300-500 μm + particules hémostatiques résorbables

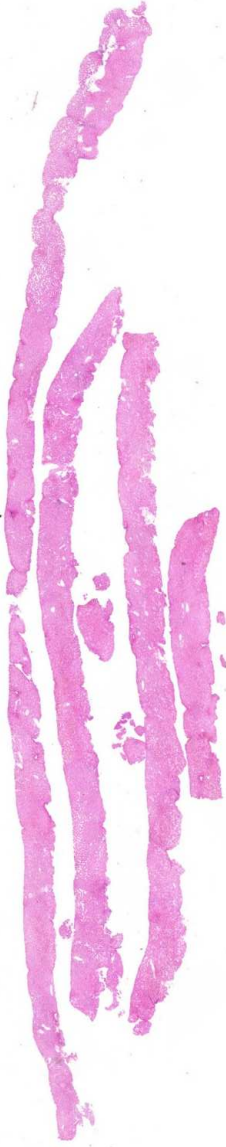
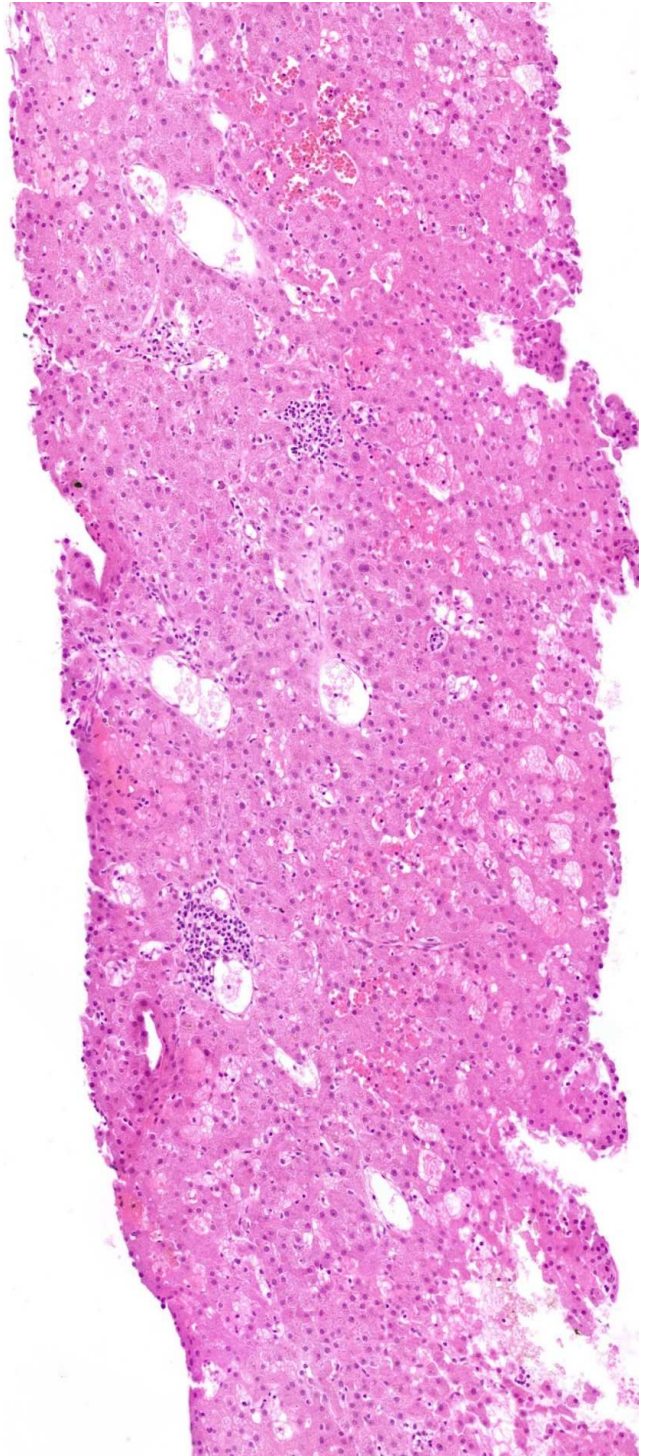
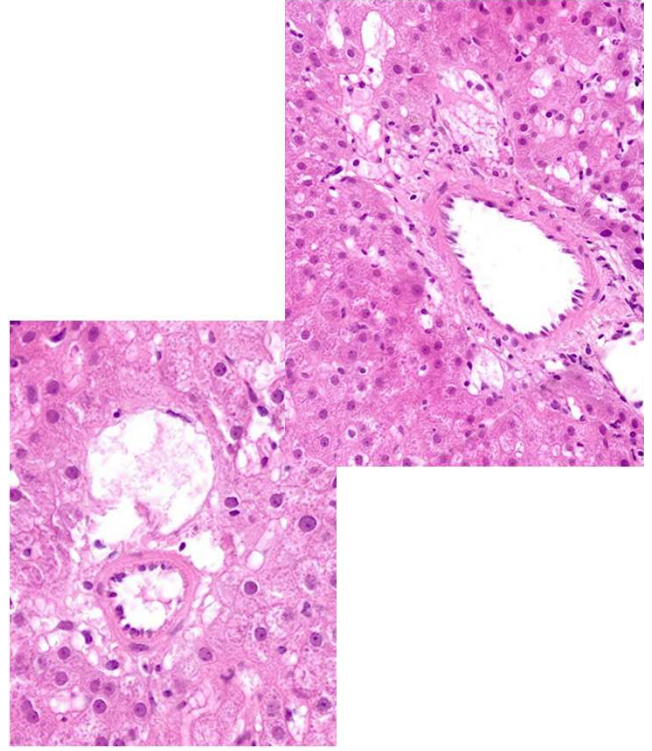


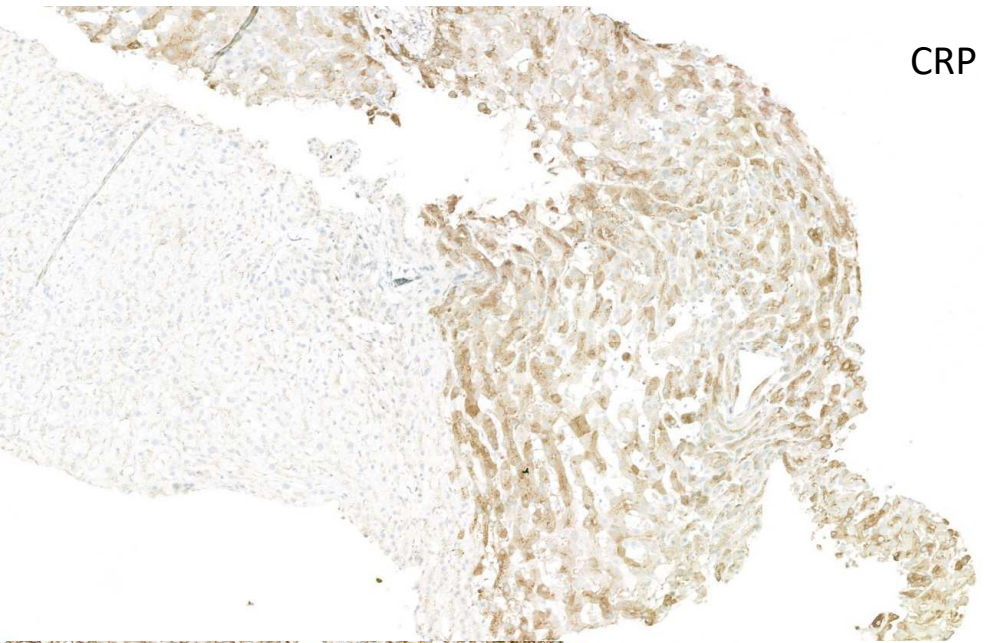
Dissection de
l'artère
hépatique
commune

Angioplastie par ballon
→ rétablissement d'un flux satisfaisant

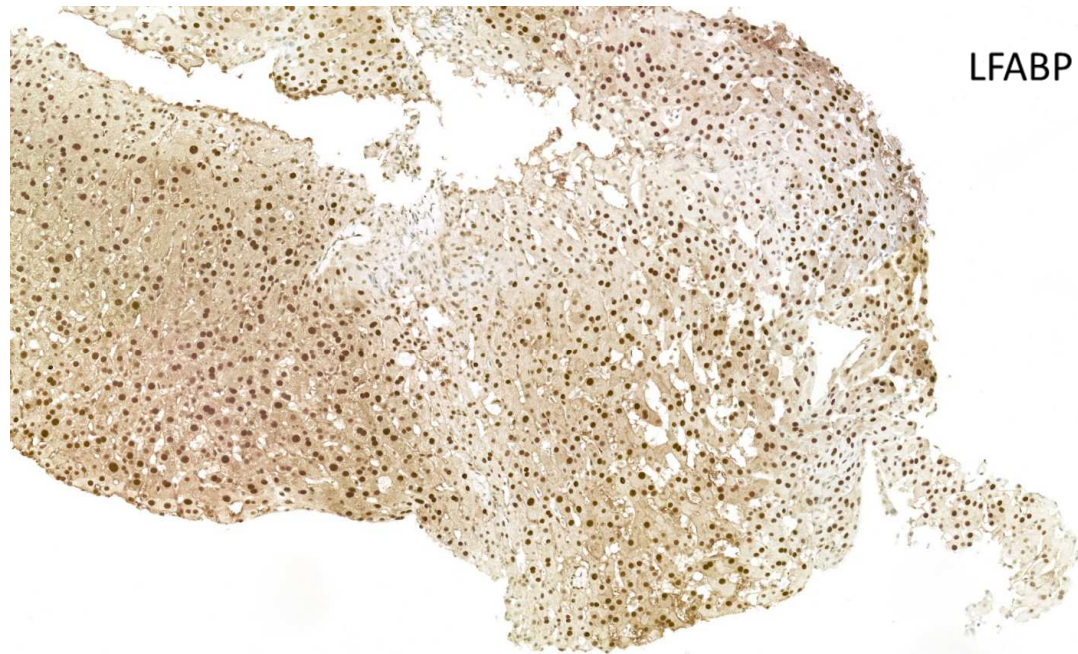


Résultats de la biopsie hépatique





CRP



LFABP



B-caténine



Glutamine synthétase

Mlle S. 1976

Biopsie (octobre 2017)

Diagnostic

adénome hépatocellulaire, sous type
télangiectasique et inflammatoire

Mlle S.1976

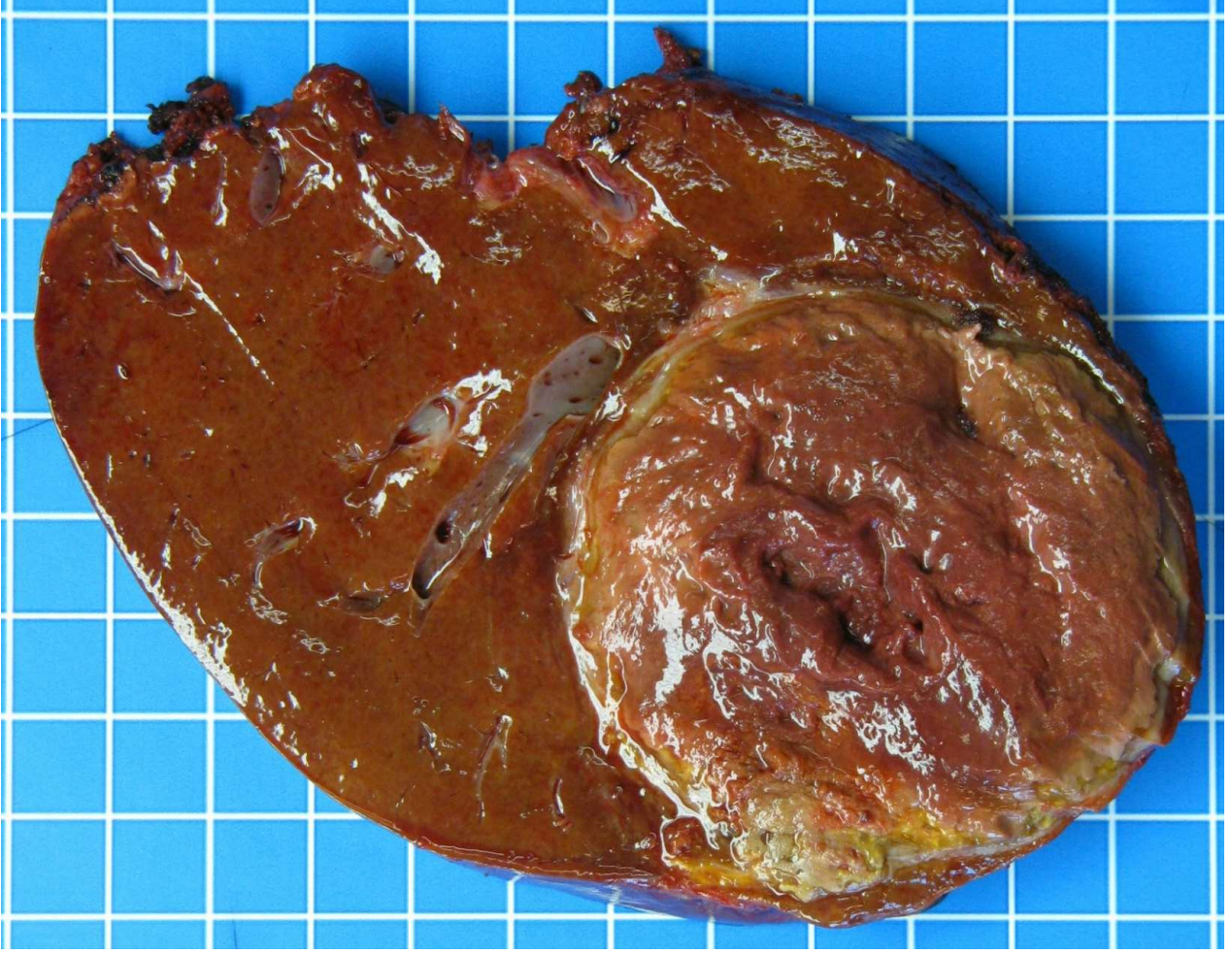
EVOLUTION

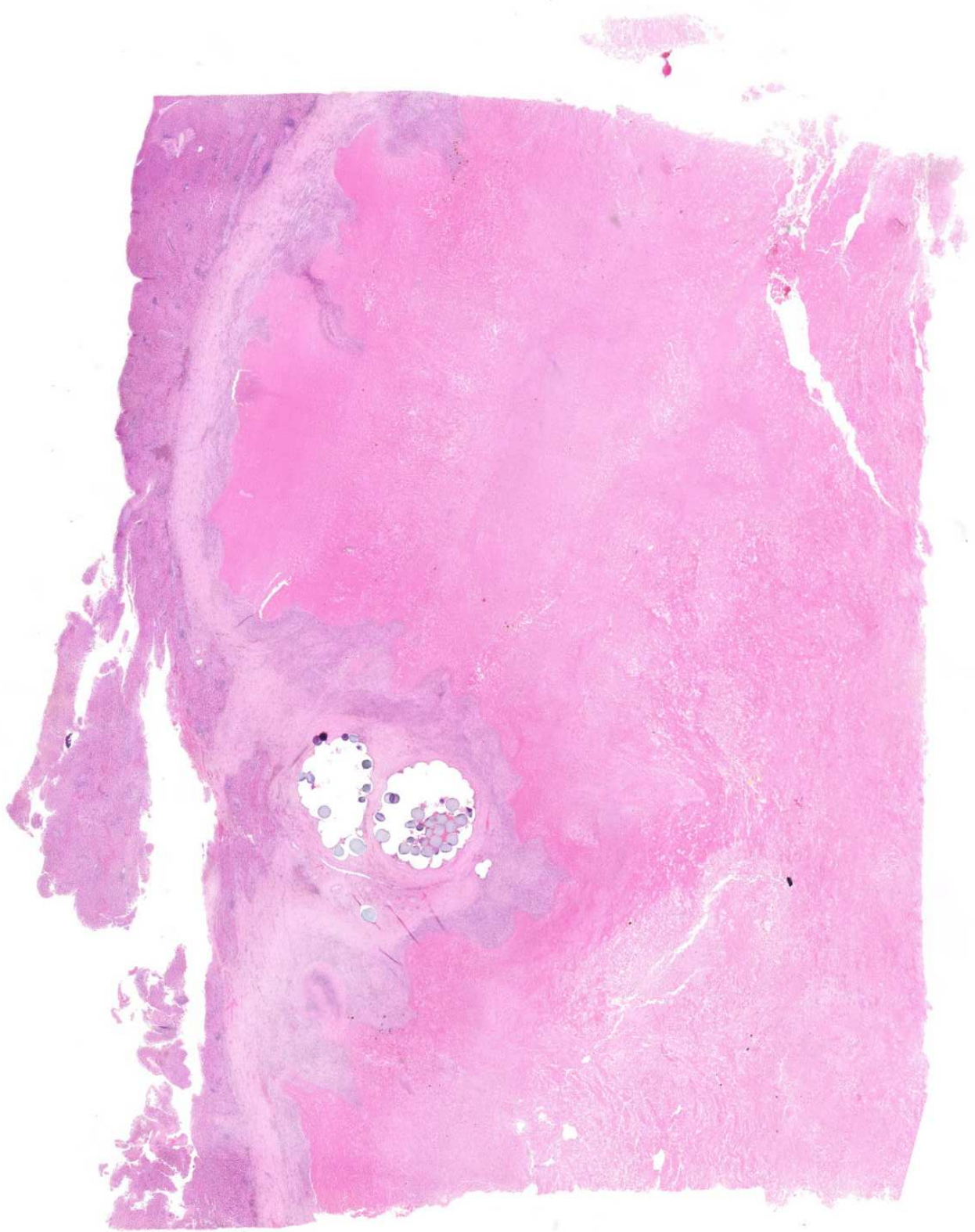
- Pas de récurrence hémorragique
- Douleurs abdominales modérées persistantes
- Diagnostic histologique → risques associés...

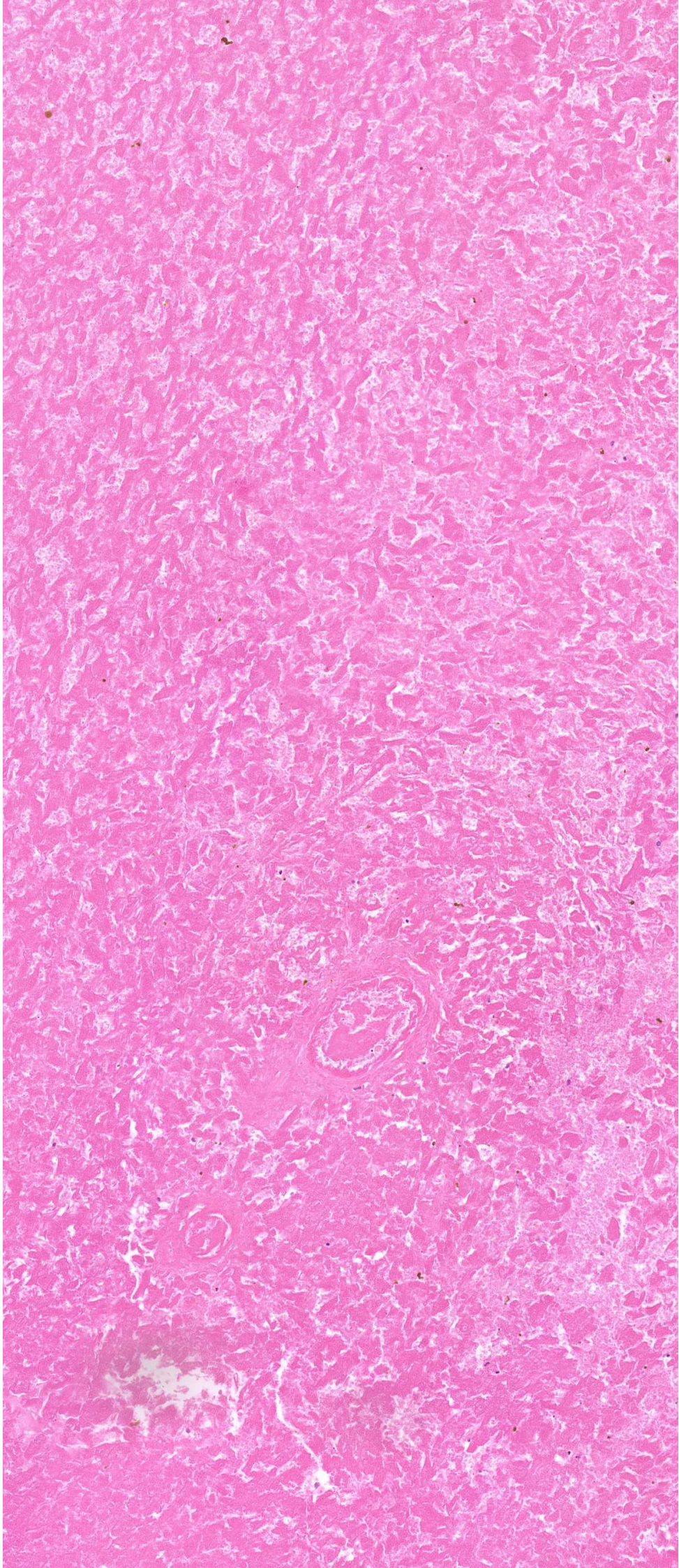


HEPATECTOMIE DROITE









Mlle S. 1976

Question IV

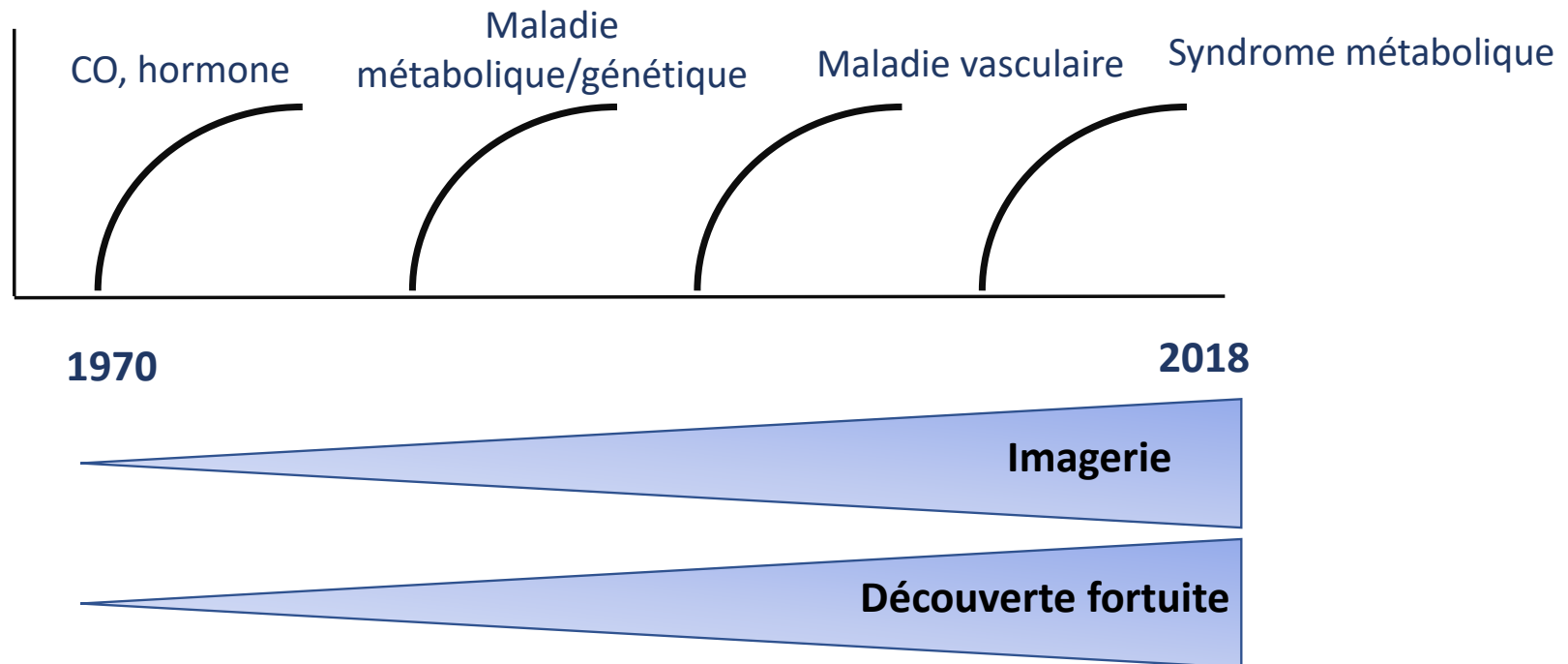
Quels sont les situations cliniques qui sont associées à la survenue d'adénome hépatocytaire?

1. Les glycogénoses
2. La contraception orale (oestroprogestatifs)
3. La consommation d'androgènes
4. Le syndrome métabolique
5. Le diabète MODY
6. Toutes ces situations

Réponse: 6

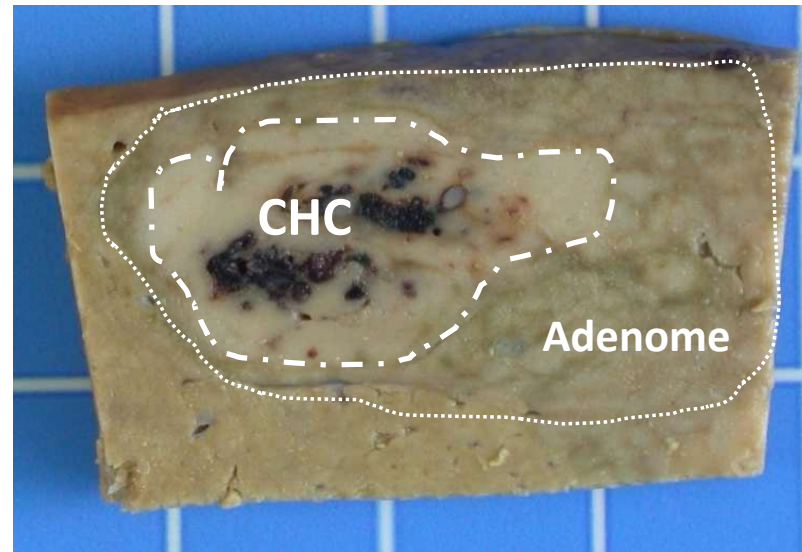
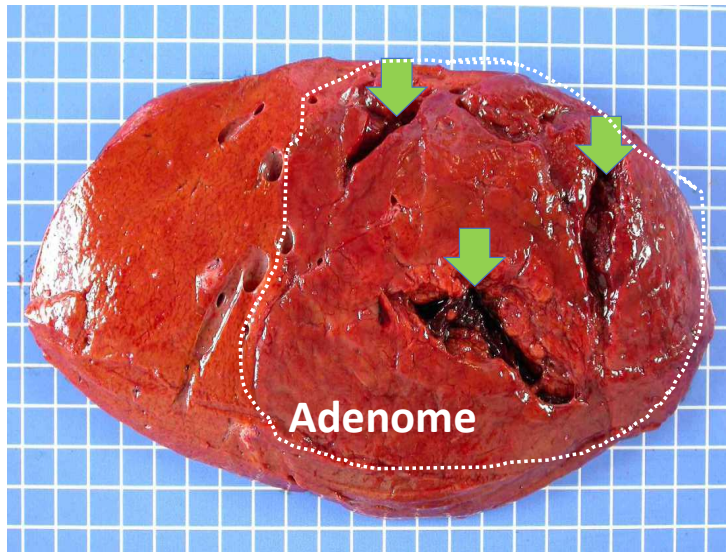
Adénome Hépatocellulaire

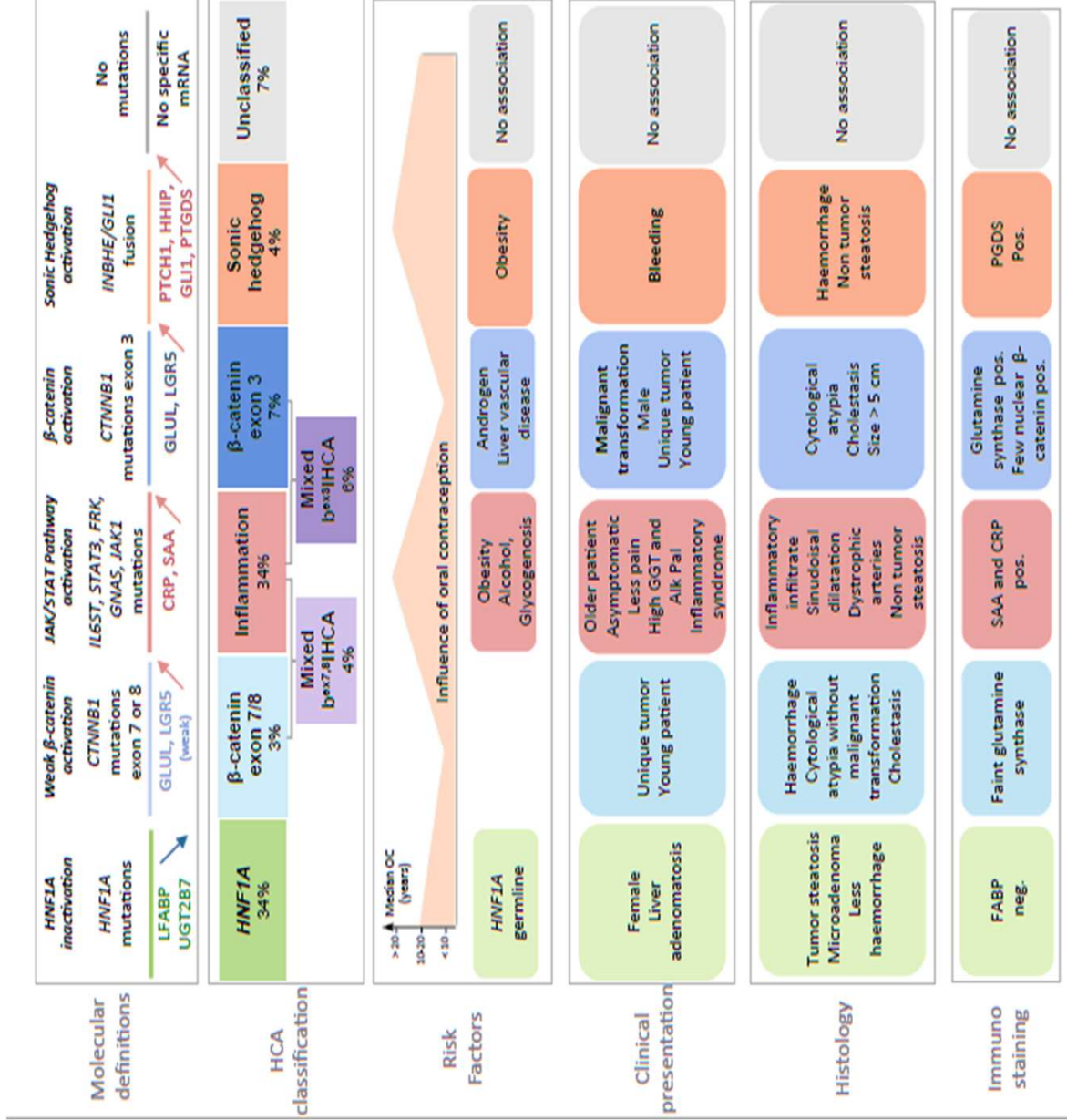
- Tumeur hépatique bénigne rare (incidence 3/100'000)
- Sex ratio F:H = 10:1



Adénome Hépatocellulaire: complications

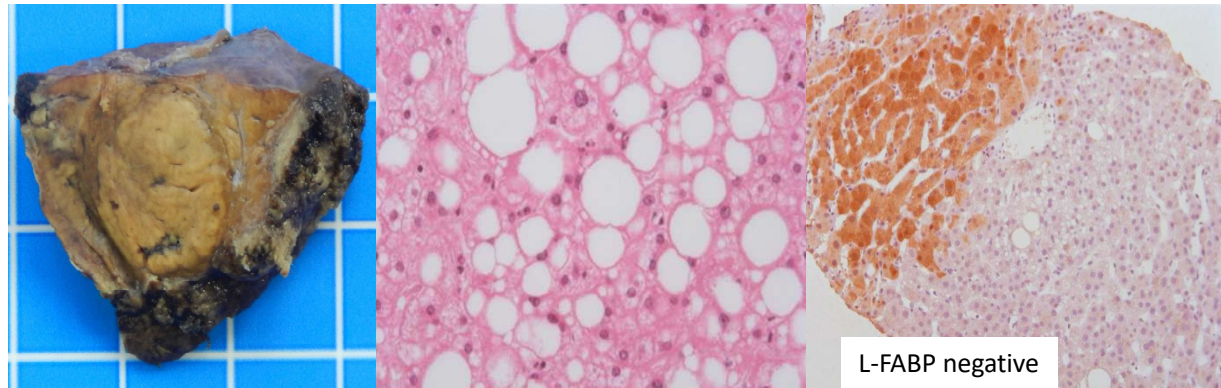
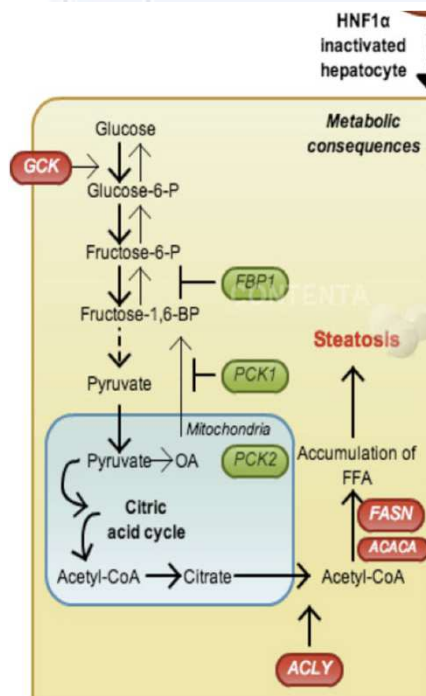
- **Hémorragie** (10 to 20% au diagnostic)
- **Transformation maligne en CHC** (environ 5% des cas lors de résection hépatique)





Adénome HNF-1 α inactivé

Genetic alterations	Pathology	IHC	Typical features	
			Clinical	MRI**
HNF1-A mutations (30-40%)	Extensive steatosis	LFABP -ve	Adenomatosis, MODY3	Diffuse and homogenous signal dropout on opposed-phase T1

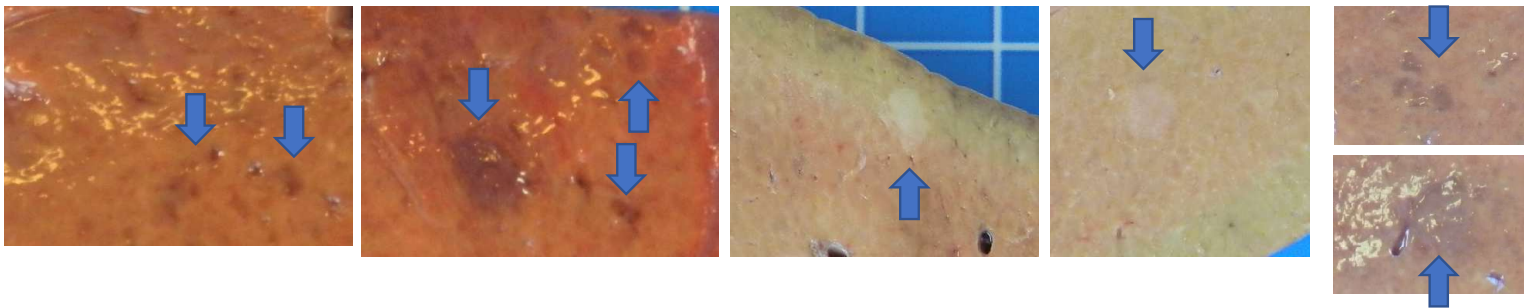


L-FABP negative

Adénome HNF-1 α inactivé

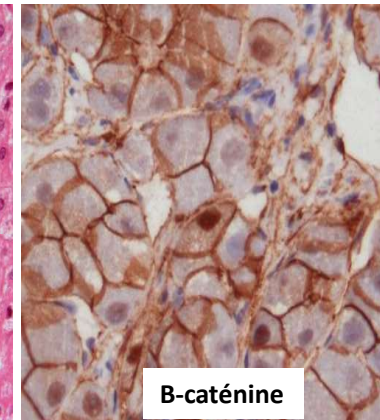
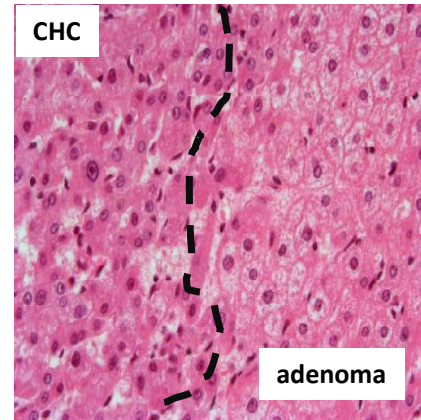
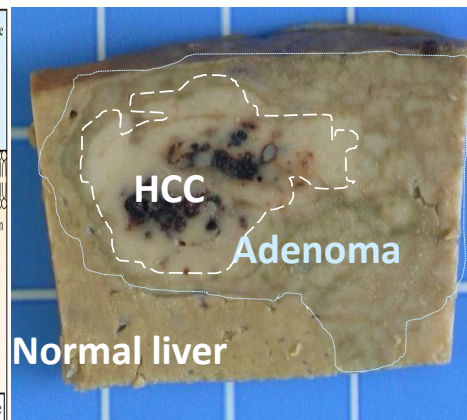
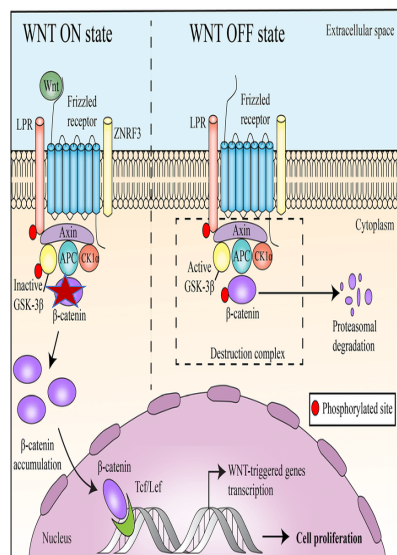
85 % des cas : les deux mutations sont somatiques

15 % des cas : 1 mutation germinale, 1 somatique : Patient jeune, diabète MODY 3 ; Antécédents familiaux fréquents d'adénomatosose



Adénome β -caténine activé: mutation gène CTNNB1 exon 3

Genetic alterations	Pathology	IHC	Typical features	
			Clinical	MRI**
β -catenin mutations* exon 3 (5-10%)	Cell atypias Pseudoglandular formations Cholestasis	LFABP +ve GS +ve (diffuse) β -catenin nuclear +ve	Male Androgens use increased risk of HCC	No specific feature. Often heterogeneous on T1 and T2. No signal dropout on opposed-phase T1

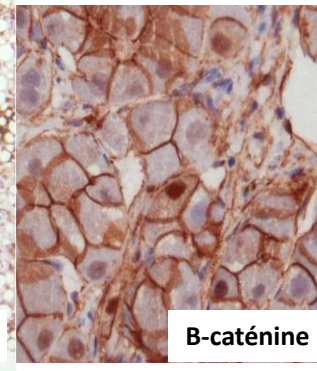
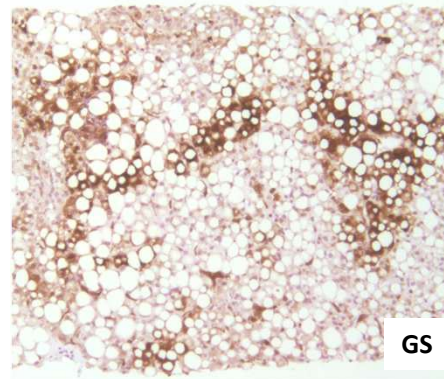
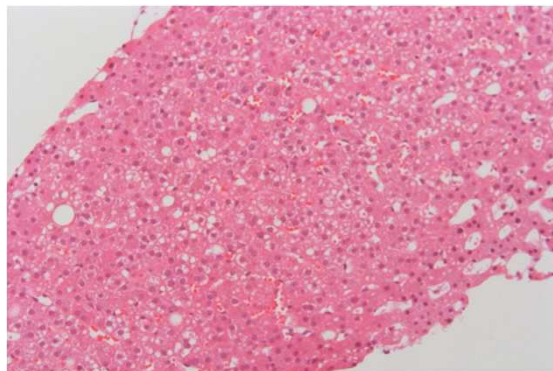


Risque de transformation maligne

Adénome faible β -caténine activé: mutation gène CTNNB1 exon 7 ou 8

Table 2. The key features of HCA based on their molecular subtype.

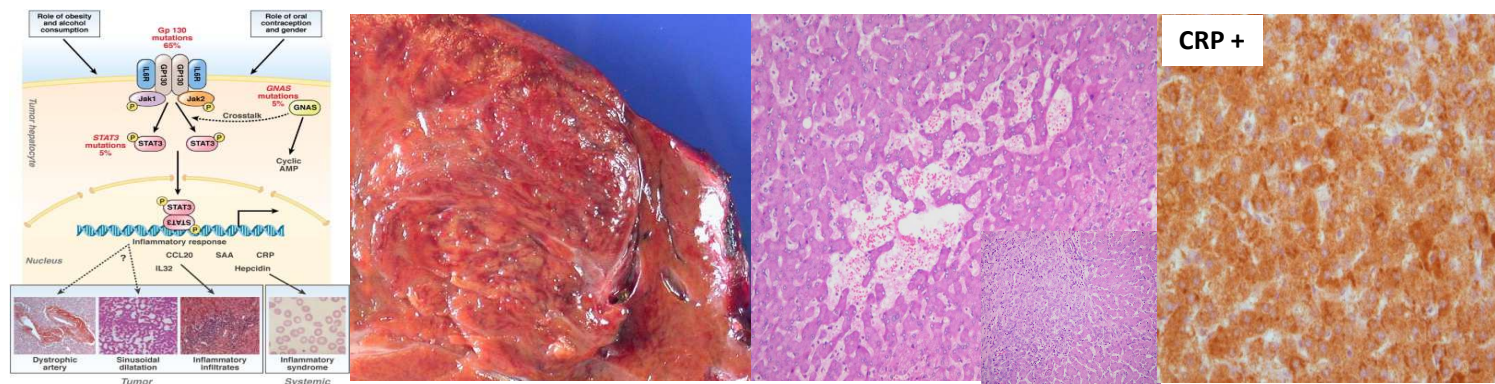
Genetic alterations	Pathology	IHC	Typical features	
			Clinical	MRI**
β -catenin mutations exons 7-8 (5-10%)	No typical features or inflammatory phenotype	GS +ve (faint and patchy) β -catenin nuclear -ve		No specific Feature



Adénome télangiectasique / inflammatoire

Table 2. The key features of HCA based on their molecular subtype.

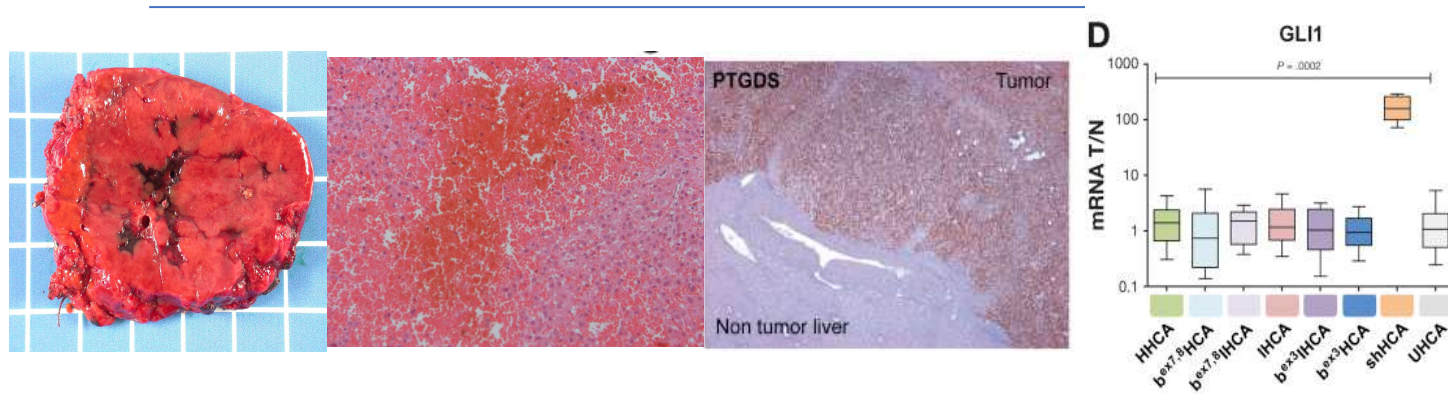
Genetic alterations	Pathology	IHC	Typical features	
			Clinical	MRI**
Inflammatory Gp130 (65%), GNAS (5%), STAT3 (5%), FRK (10%), JAK1 (2%)	Inflammatory infiltration Clusters of vessels Sinusoidal dilatation	LFABP +ve SAA (± CRP) +ve	Obesity Alcohol consumption	Strong hyperintense on T2 and persistent enhancement on delayed phase using extracellular MR contrast agents



Cas mixte avec mutation β -caténine exon 3 ou exon 7 ou 8

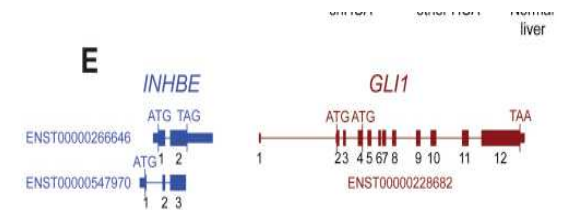
Risque hémorragique et de transformation maligne

Adénome Sonic hedgehog activé (shHCA)



Caractéristiques morphologiques : hémorragie, surexpression GLI1 et PTGDS.

Risque principal = HEMORRAGIE



RESUME

Adenome steatosique HNF1a muté

- Est lié à une mutation spécifique
- Est caractérisé par un aspect spécifique à l'imagerie (IRM)
- Est assez fréquent
- Transformation néoplasique très rare

Adenome avec mutation betacatéline

- Le plus fréquent chez l'homme
- Contraceptifs oraux : faible influence
- Risque élevé de transformation maligne (surtout exon 3)
- Diagnostic : nécessite analyse immunohistochimique et moléculaire

Adenome télangiectasique et inflammatoire

- Est souvent associé au syndrome métabolique
- Contraceptifs oraux : forte influence
- Syndrome inflammatoire systémique (CRP)
- Risque hémorragique intermédiaire
- Transformation néoplasique: risque intermédiaire...

Adenome avec activation de la voie Sonic Hedgehog

- Encore difficile à identifier
- Contraceptifs oraux : forte influence
- Risque hémorragique très élevé peu importe la taille de l'adénome
- Transformation néoplasique: risque faible

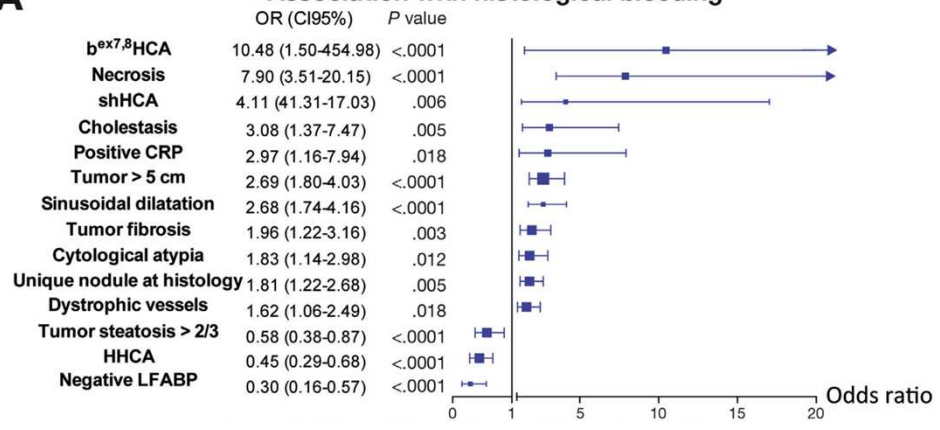
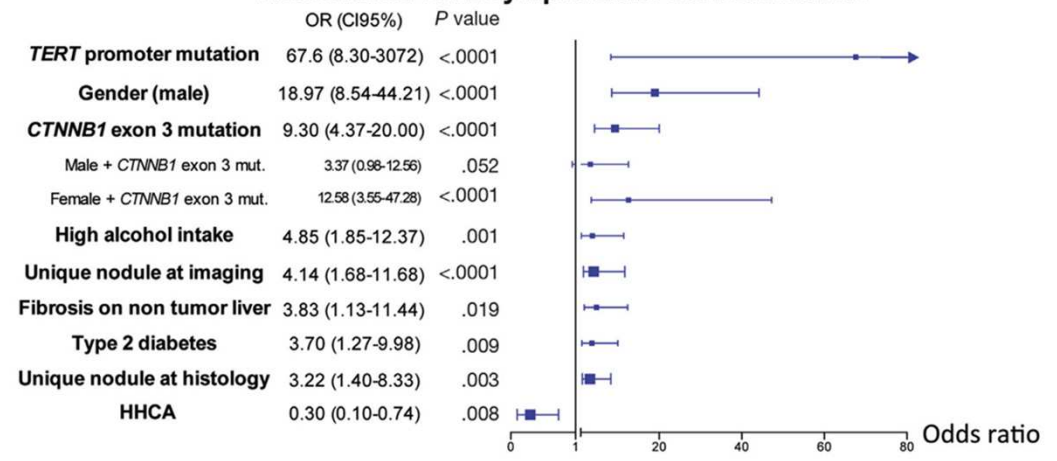
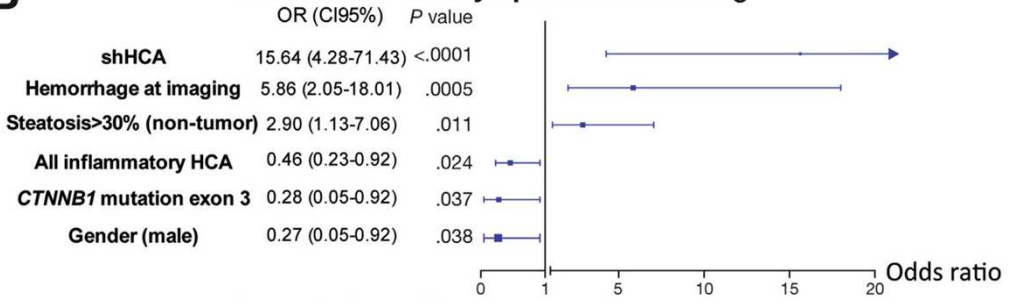
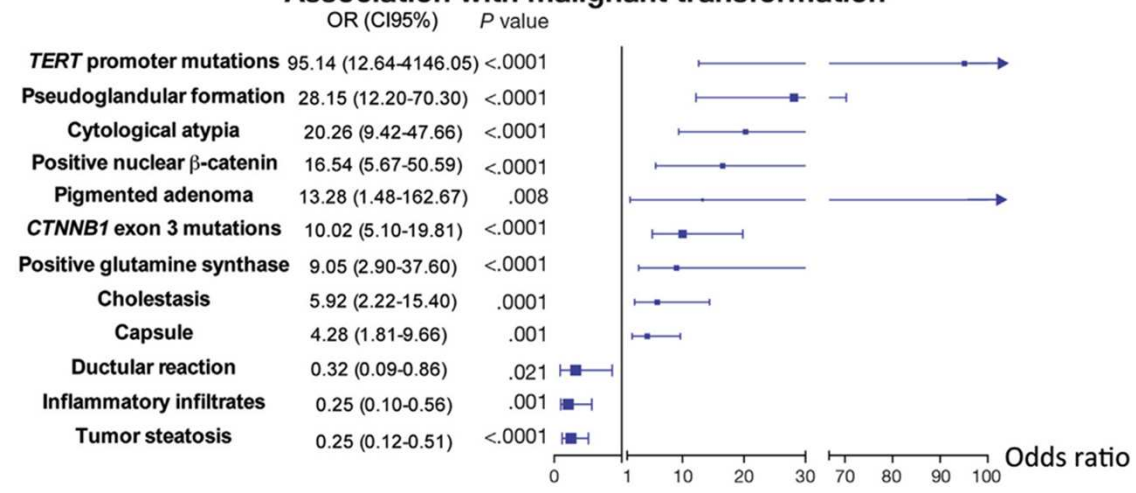
	AHC muté HNF1a H-AHC	AHC inflammatoire I-AHC	AHC inflammatoire et muté b-caténine b-I-AHC	AHC muté b-caténine b-AHC	AHC avec activation voie Sonic Hedgehog sh-AHC
Fréquence	30 %	30 %	15 %	10 %	10 %
Biologie moléculaire	Mutation inactivatrice biallélique HNF1a (somatique : 90 % ; constitutionnelle : 10 %)	Activation IL6/JAK/STAT par Mutations IL6ST , FRK , STAT3 , GNAS ou JAK1	Activation IL6/JAK/STAT par Mutations IL6ST , FRK , STAT3 , GNAS ou JAK1 + Mutation de CTNNB1 sur exon 3 ou 7/8	Mutation de CTNNB1 sur exon 3 ou 7/8	Activation GLI1 (Fusion INHBE-GLI1 fusion) Activation de la voie Sonic Hedgehog
Immuno-histochimie	Perte expression LFABP	Surexpression CRP , SAA	Surexpression CRP , SAA + Surexpression GS	Surexpression GS	Surexpression ASS1
IRM	Stéatosique	Hyper T2 rehaussement artériel persistant à la phase portale		Pas d'image typique	Pas d'image typique
Saignement	Rare	+	+	++ si mutation CTNNB1 exon 7/8	+++ (indépendant de la taille)
Dégénérescence	Rare	Rare	5-8 % si mutation CTNNB1 exon 3 (non S45)		Rare

HNF 1a : hepatocyte nuclear factor 1a, *LFABP* : Liver Fatty Acid-Binding Protein, *SAA* : Serum Amyloid A protéine, *CRP* : C-Réactive protéine, *GS* : Glutamine synthase, *ASS1* : Argino-succinate synthase 1

Moins de 5 % des adénomes restent encore inclassables

Facteurs de risques associés à la survenue d'adénomes hépatocellulaires

Terrain		Type d'adénome	Risque de transformation maligne	Conséquences thérapeutiques
Maladies vasculaires du foie	Budd-Chiari Maladie veineuse porto-sinusoïdale Shunts intra-hépatiques Chirurgie cardiaque (intervention de Fontan)	Tous types	Possible	Discuter la fermeture de shunts vasculaires Traitement de la maladie vasculaire
Maladies génétiques	Diabète Mody 3 Glycogénoses (1 et 3) Polypose adénomateuse familiale	Mutation HNF1a Mutation β -caténine Activation β -caténine	Très faible Elevé Elevé	Traitement conservateur privilégié du fait du faible risque de complications Contrôle de la glycogénose Chirurgie à discuter Surveillance dans le cadre de la PAF
Médicaments	Contraception orale Androgènes Anti-épileptiques, barbital, GH recombinante	Tous type Mutation β -caténine Tout type	< 5 % Dépendant de la taille et du type d'adénome Elevé Indéterminé	Arrêt des contraceptifs oraux Arrêt androgènes Rôle incertain. Arrêt à discuter
Obésité NASH Alcool		Adénome inflammatoire sh-AHC Mutation β -caténine chez l'homme	Élevé chez l'homme	Perte de poids, contrôle alcool, syndrome métabolique

A**Association with histological bleeding****Association with symptomatic transformation****B****Association with symptomatic bleeding****Association with malignant transformation**

Sémiologie radiologique de l'adénome hépatocellulaire

- **Adénome inflammatoire:**

Chute de signal du foie en OP sur fond de **stéatose hépatique**

Lésion tissulaire **hyperT2, hypervasculaire. Pas de lavage («wash-out»).**

in / out

- **Adénome HNF-1 muté :**

Lésions tissulaire iso/hypoT1, iso/hypoT2.

Chute de signal en T1 OP = **graisse intra-lésionnelle**

Faiblement **hypervasculaire** et lavage

T2

Gd tardif

in / out

- **Adénome «hedgehog sonic»** : hypersignaux T1 spontanés, hémorragies +++

- **Adénome Beta-caténine muté** : Imagerie non spécifique

- **Adénome non classifié** : imagerie non spécifique

Art

Port

Question V (c'est la dernière...!)

Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) fausse(s) concernant l'adénome hépatocyttaire (AH)?

- A. Un AH de sous type stéatosique se diagnostique sur une échographie bien faite
- B. L'AH de sous-type inflammatoire est associé à un risque très élevé de cancer
- C. La résection chirurgicale d'un AH se justifie chez l'homme
- D. Un AH peut régresser après l'arrêt de la CO
- E. Un AH contre indique absolument une grossesse

Réponses: A, B, E

- A adapter en fonction du phénotype
- Arrêt des oestroprogestatifs, perte de poids...
- Discussion multidisciplinaire!
- **Envisager résection chirurgicale si**
 - Présence de symptômes/complications (hémorragie)
 - Adénome chez l'homme
 - Adénome de sous type bêta-caténine muté
 - Taille > 5 cm (à nuancer selon sous type...)
- Alternative?
 - Embolisation radiologique...radiofréquence...
- Surveillance?
 - IRM (fréquence?)

ADENOME HEPATOCELLULAIRE



Centre des Affections
Hépatobiliaires et Pancréatiques
(CHBP)

MESSAGES



- Nodule foie: importance d'un diagnostic précis
- Pas un mais des AH!
 - Typisation histologique et immunohistochimique
 - Pertinence clinique (prise en charge, suivi)
- **Discussion multidisciplinaire!**
- Résection chirurgicale
 - Critères de sélection..

Centre-hepatobiliaire-pancreatique@hcuge.ch ou laurent.spahr@hcuge.ch ou
nicolas.goossens@hcuge.ch