

# Hypertension portale idiopathique: Aspects pédiatriques

**Pr Emmanuel Jacquemin**

*Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques*

*CHU Bicêtre, AP-HP,*

*INSERM UMRS-1174*

*Université Paris-Sud 11, Paris, France*

# HYPERTENSION PORTALE CHEZ L'ENFANT

## Etiologie

Cœur

Budd-Chiari

MVO

## CIRRHOSES

Fibrose hépatique congénitale

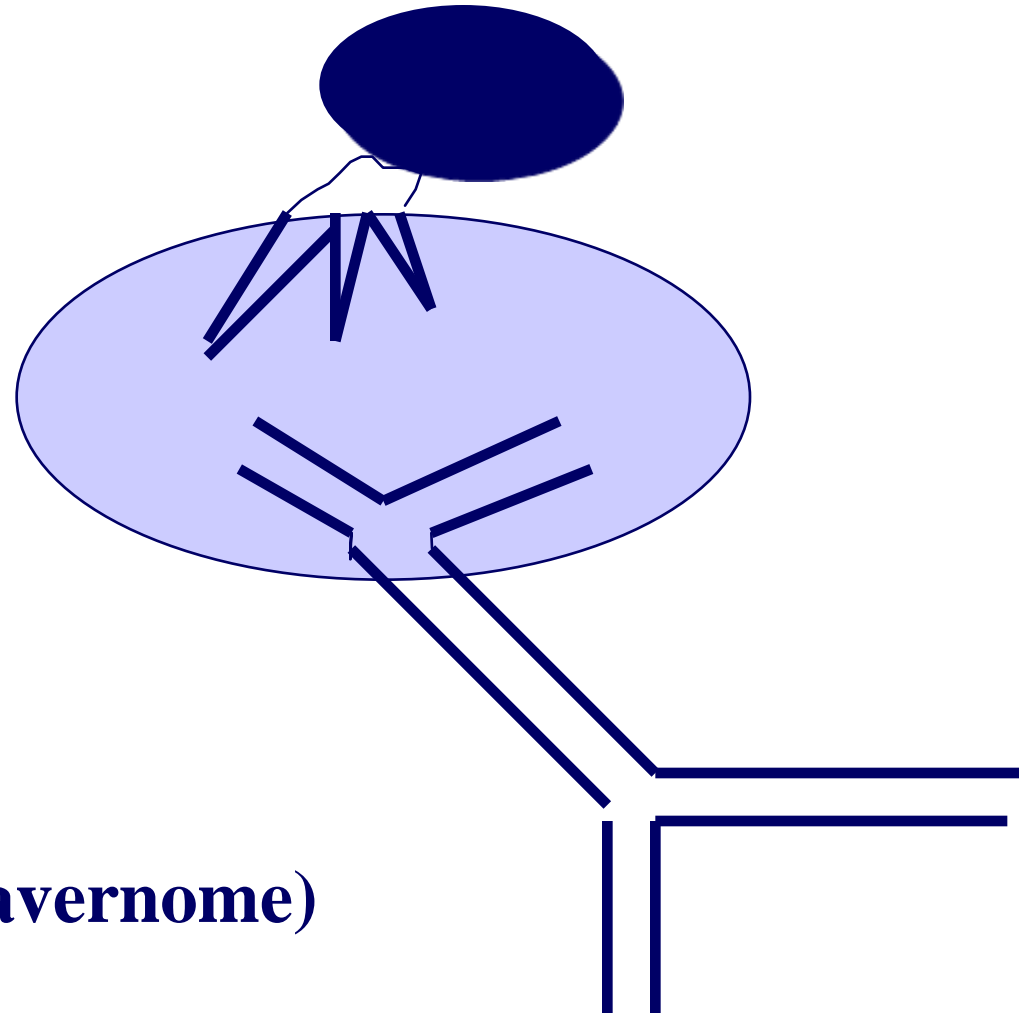
Sclérose hépatoportale

Fistule artério-porte

Bilharziose

OBSTRUCTION (cavernome)

PORTE



# **SCLEROSE HEPATO-PORTALE**

## **Synonymes**

- **Maladie de Mikkelson**
- **Hyperplasie nodulaire régénérative**
- **Transformation nodulaire partielle**
- **Cirrhose septale incomplète**
- **Fibrose porte non cirrhotique**
- **Hypertension portale idiopathique**
- **Veinopathie porte oblitérante**

.....

# **SCLEROSE HEPATO-PORTALE**

## **Maladie vasculaire du foie**

- **Origine incertaine: immunologique, infectieuse, génétique, toxique, thrombophilie**
- **Conséquences**
  - en amont: hypertension portale**
  - en aval: atrophie et régénération**

# Sclérose hépatoportale (Mikkelsen WP et al, 1965)

---

## Une cause rare d 'hypertension portale intrahépatique

### Symptômes:

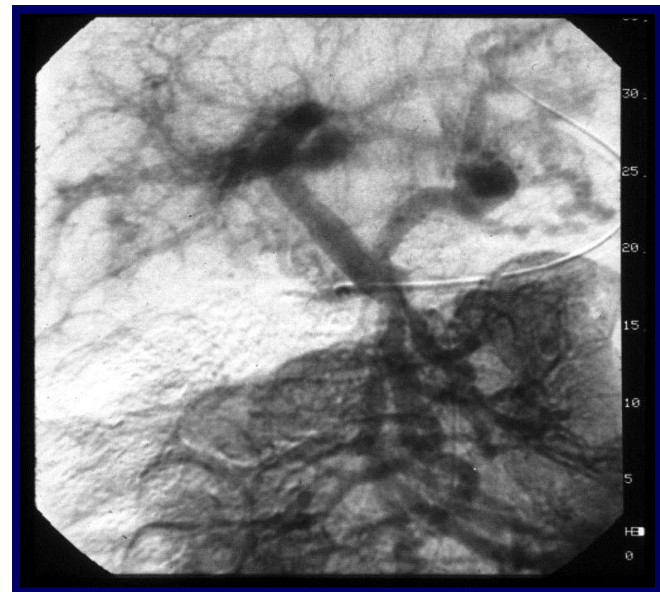
- splénomégalie
- hépatomégalie
- Hémorragie digestive
- thrombopénie

### Exclusion des autres causes:

- cavernome porte (parfois associé)
- cirrhoses
- fibrose hépatique congénitale

### Histologie:

- **Lésions distales des branches portales (thrombose)**
- fibrose portale et sinusoidale
- hyperplasie nodulaire



# **SCLEROSE HEPATO-PORTALE**

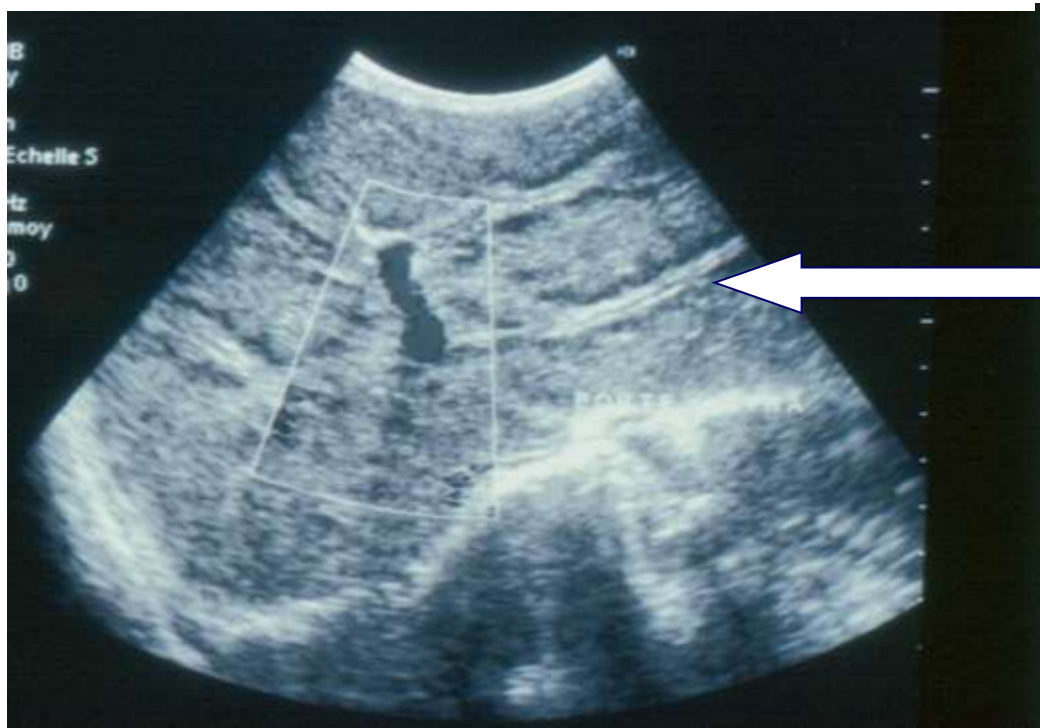
## **Etendue des lésions portes**

- **Veines portes interlobulaires**
- **Grosses branches intra-hépatiques**
- **Tronc porte et bifurcation**
  
- **Principal risque : hypertension portale**

# **Sclérose hépato-portale**

## **Un diagnostic difficile**

- **Histologie: expertise indispensable**
- **Echographie utile**



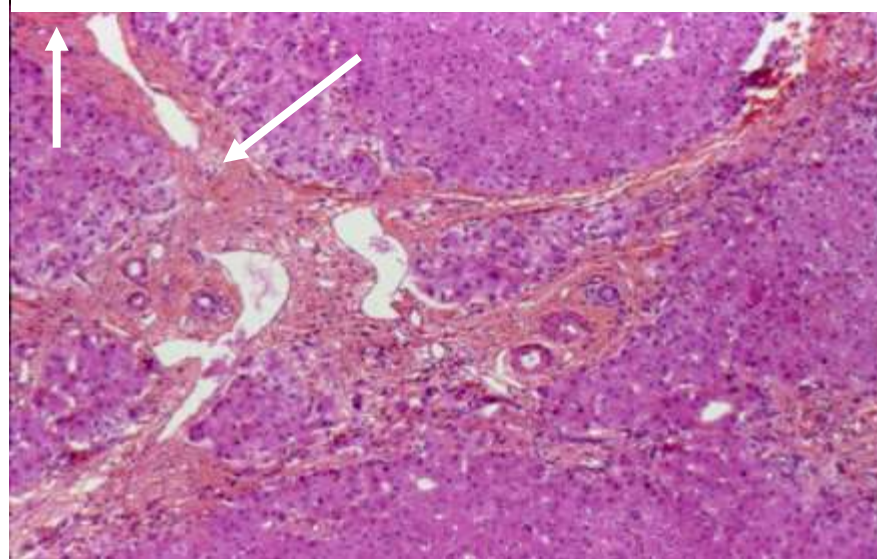
**Aspect feuilleté  
des branches portes  
intrahépatiques**

**Paroi veineuse  
épaissie, lumière  
virtuelle**

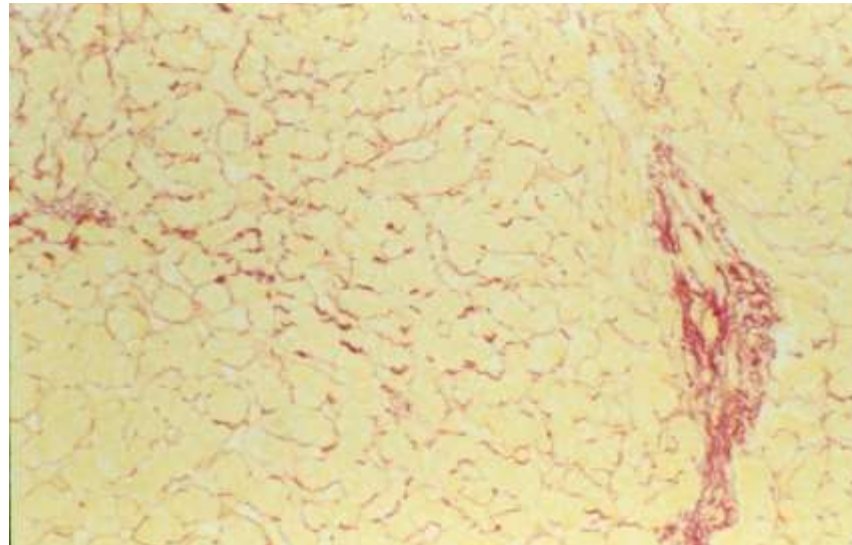
# Sclérose hépatoportale

# Histologie hépatique

Fibrose de la paroi veineuse porte



Fibrose péri-sinusoïdale

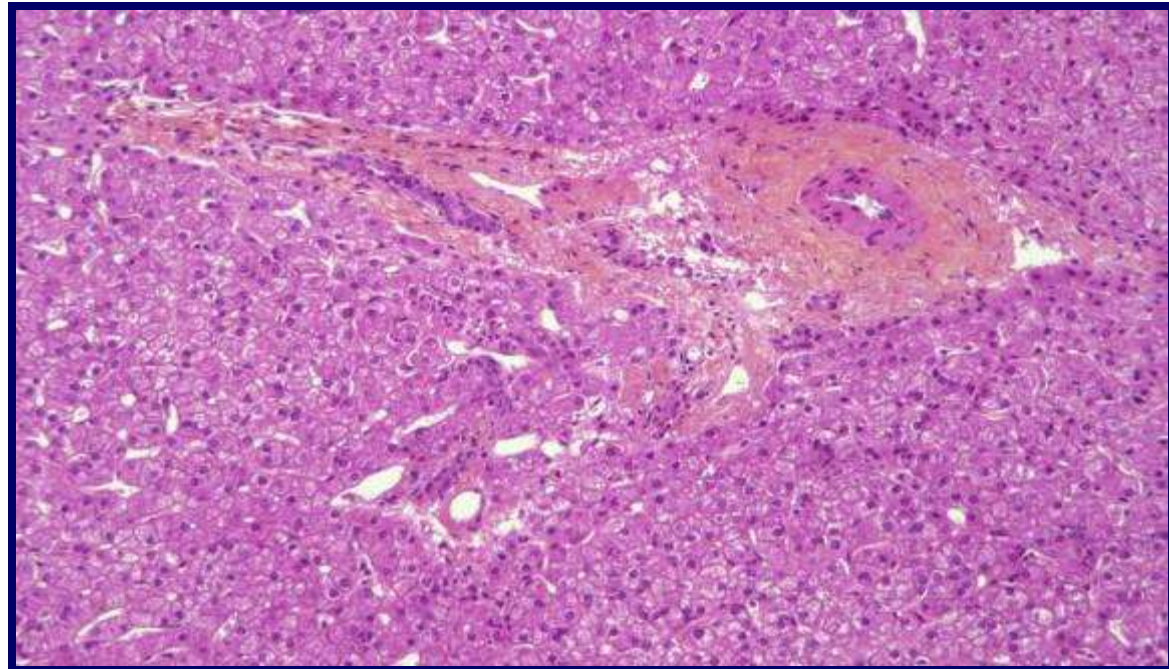
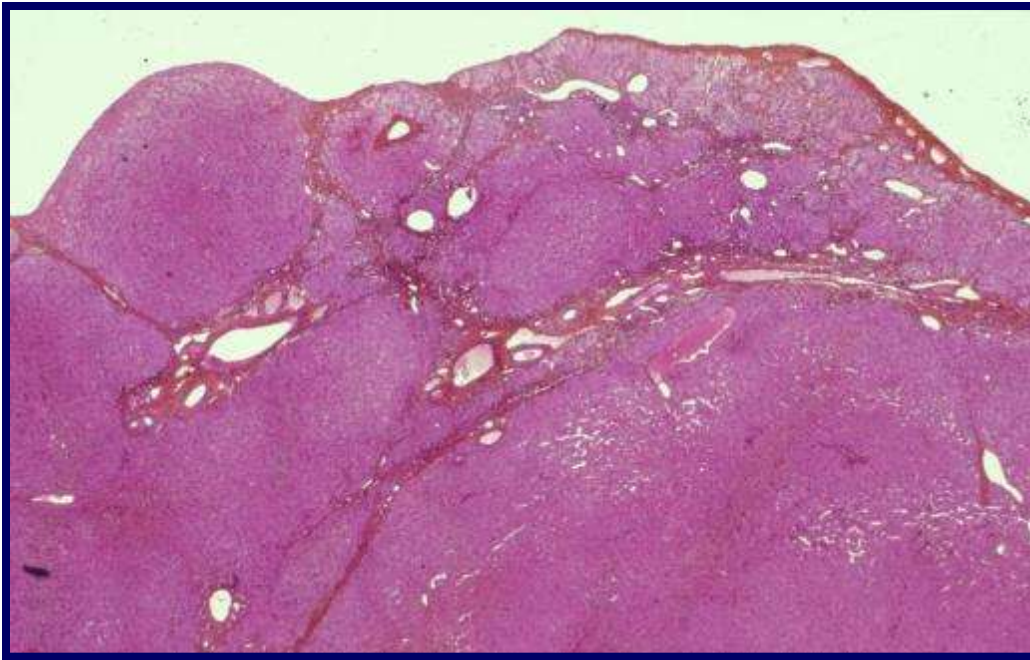




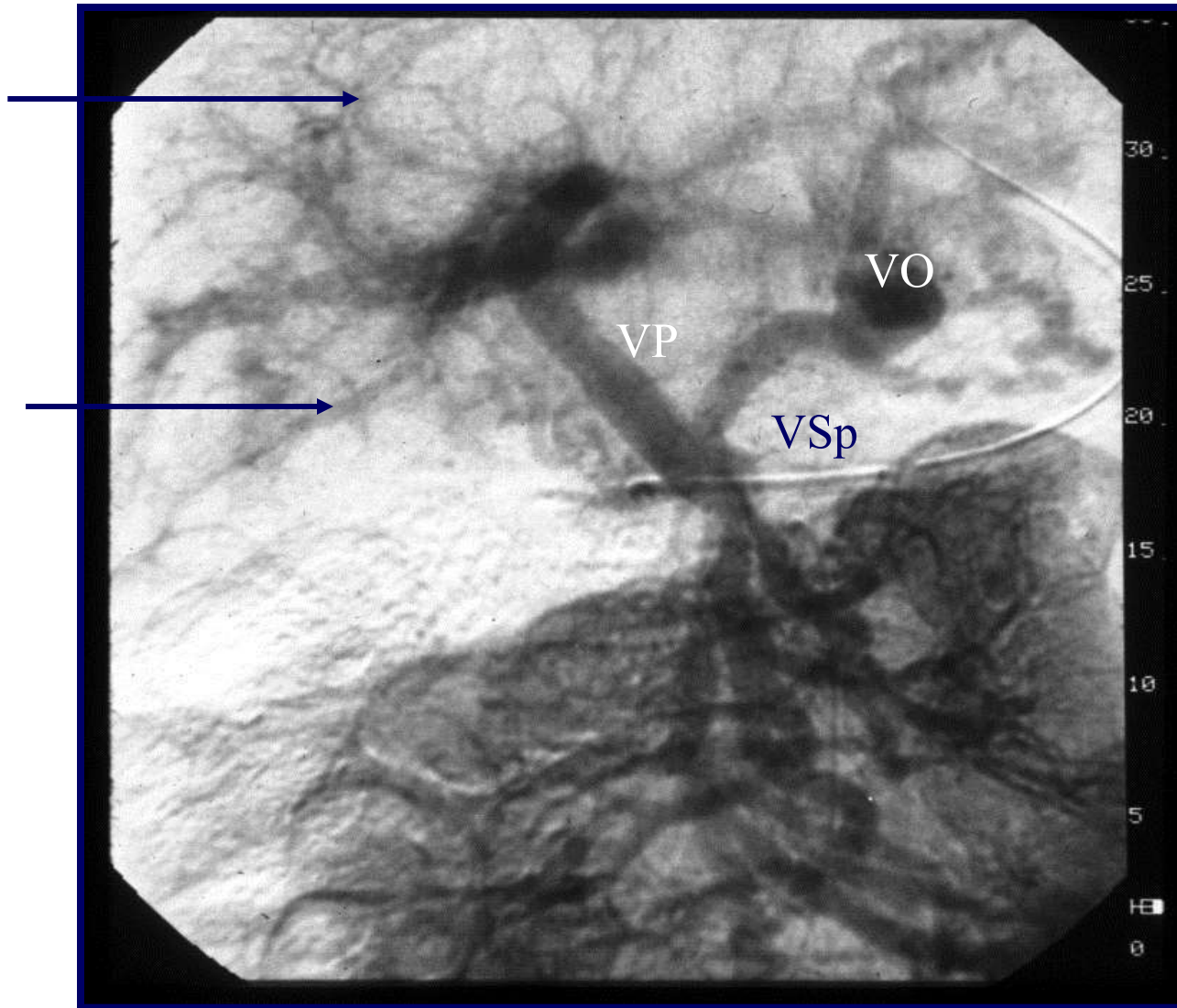
# Sclérose hépatoportale Histologie hépatique

**Fibrose portale et septale,  
néoveines,  
régénération nodulaire  
« pseudo cirrhotique »**

**Disparition de la veine  
porte au sein de l'EP  
Grosse artère  
Néoveines et  
réseau veineux  
(capillaire) anarchique  
Canal biliaire normal**



# Sclérose hépatoportale: artériographie mésentérique



Aspect de « duplication » des branches intrahépatiques de la veine porte

# Sclérose hépatoportale: artériographie mésentérique



**Thrombose porte, dérivations coronaire stomachique et hépatopéte**

# **Sclérose hépato-portale: 48 enfants**

**Franchi-Abella S et al; J Pediatr 2014**

## **Signes révélateurs**

- **Age médian: 4 ans (1 mois-16 ans)**
- **Pathologie antérieure: 40%**  
**(syndromique: Noonan, AOS, Turner;**  
**tumeur/chimiothérapie)**
- **Famille: 16 %**
- **Signes d'hypertension portale: 80%**
- **Découverte fortuite (transaminases,**  
**hépatomégalie): 20%**

**At presentation**  
**(median age: 4 years; range: 1 month-16 years)**

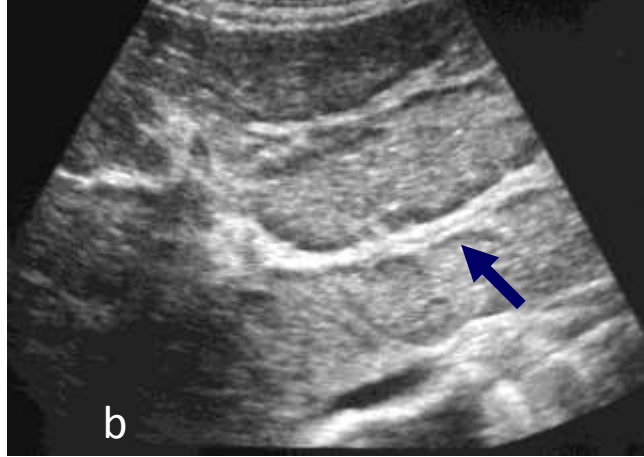
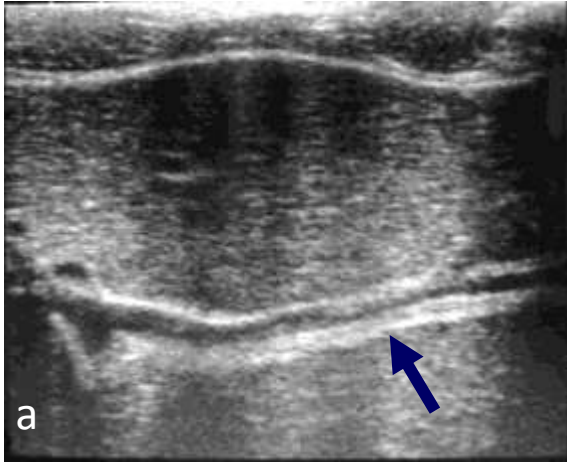
<b>Presenting sign</b>	<b>Number of children with a given sign</b>
<b>Splenomegaly</b>	<b>21</b>
<b>GI bleeding</b>	<b>9</b>
<b>Raised serum aminotransferase activity</b>	<b>6</b>
<b>Thrombocytopenia</b>	<b>6</b>
<b>Hepatomegaly</b>	<b>4</b>
<b>Abnormal liver on US</b>	<b>2</b>
<b>Nodular liver surface during cholecystectomy</b>	<b>1</b>

**At the time of diagnosis**  
**(median age:9 years; range: 9 months-17 years)**

<b>Sign</b>	<b>Number of children with a given sign</b>
<b>Splenomegaly</b>	<b>34</b>
<b>Hepatomegaly</b>	<b>21</b>
<b>Raised serum alanine aminotransferase activity</b> (mean: 1.9 x N; range: 1.1-4)	<b>21</b>
<b>Raised serum gammaglutamyltransferase activity</b> (mean: 2.6 x N; range:1.1-5)	<b>25</b>
<b>Abnormal prothrombin time</b> (48%-69%)	<b>9</b>

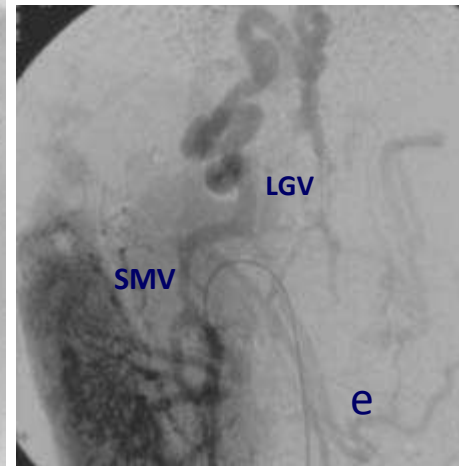
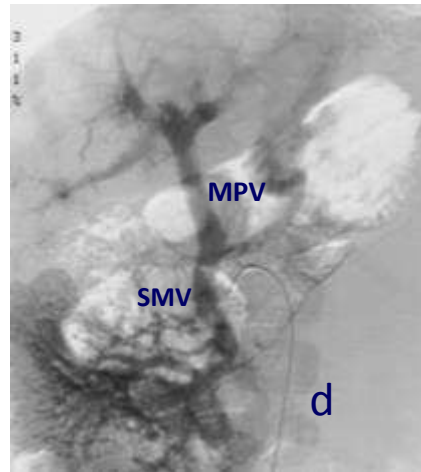
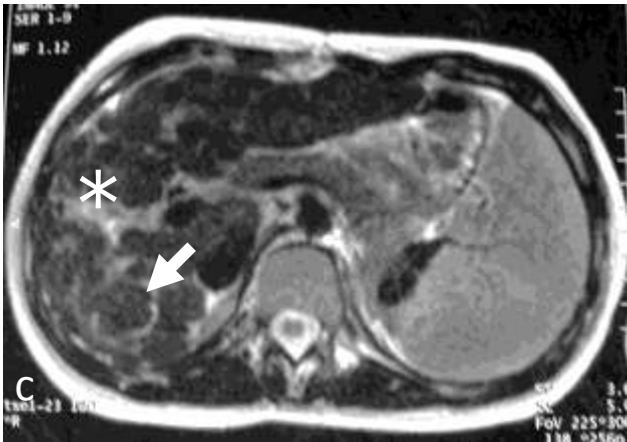
<b>Ultrasonographic signs</b>	<b>Number of children with a given sign</b>
<b>Normal liver†</b>	<b>4</b>
<b>Abnormal liver parenchyma :</b> <b>Liver atrophy</b> <b>Liver enlargement</b> <b>Irregular liver margins</b> <b>Heterogeneity</b> <b>Nodules</b>	 <b>23</b> <b>5</b> <b>24</b> <b>24</b> <b>15</b>
<b>Abnormal portal system:</b> <b>Intrahepatic layered portal tracts</b> <b>Periportal hyperechogenic halo</b> <b>Thrombosis:</b> <b>intrahepatic</b> <b>intra and extrahepatic</b> <b>portal trunk only</b> <b>diffuse obstruction</b> <b>Cavernoma:</b> <b>with portal thrombosis:</b> <b>intrahepatic only</b> <b>intra and extrahepatic</b> <b>without portal thrombosis</b>	 <b>8</b> <b>6</b>  <b>2</b> <b>5</b> <b>1</b> <b>3</b>   <b>2</b> <b>5</b> <b>4</b>
<b>Portal hypertension §</b>	<b>32</b>

## Paroi veine porte épaissie



Aspect feuilleté  
des branches  
portes  
intrahepatiques

Paroi veineuse  
épaissie, lumière  
virtuelle



Dysmorphie, nodules,  
Branche porte anormale

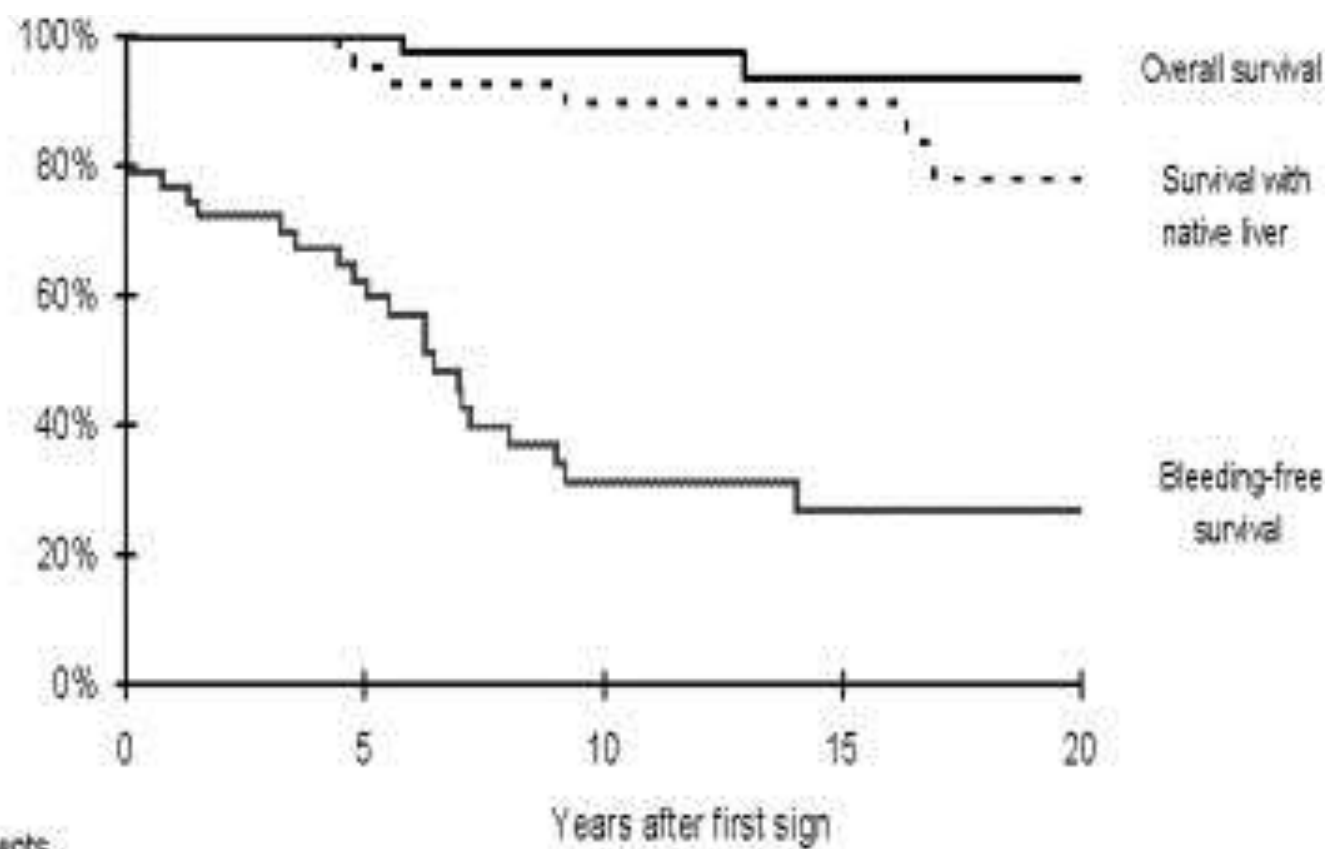
Portogramme anormal (7 a)  
Evolution vers la thrombose porte (9 a)

<b>Histopathological features</b>	<b>Number of children with lesion</b>
<b><u>Portal tracts</u></b>	
<b>Portal fibrosis</b>	<b>41</b>
<b>Septal fibrosis</b>	<b>28</b>
<b>Absence of interlobular portal vein</b>	<b>30</b>
<b>Abnormal portal venules</b>	<b>28</b>
<b>Aberrant shunting vessels</b>	<b>17</b>
<b><u>Liver parenchyma</u></b>	
<b>Regenerative lobular/nodular changes</b>	<b>28</b>
<b>Atrophy of hepatocyte cords</b>	<b>24</b>
<b>Definite or incomplete nodules</b>	<b>19</b>
<b>Dilation of sinusoids</b>	<b>22</b>
<b>Perisinusoidal fibrosis</b>	<b>28</b>



<b>Laboratory test (normal value)</b>	<b>Number of children with abnormal result (range)</b>	<b>Number of studied children</b>
<b>Antithrombin III activity (&gt; 80%)</b>	<b>9 (67%-75%)</b>	<b>34</b>
<b>Protein S activity (&gt; 60%)</b>	<b>22 (33%-59%)</b>	<b>35</b>
<b>Protein C activity (&gt; 70%)</b>	<b>23 (30%-69%)</b>	<b>35</b>
<b>Factor V Leiden Heterozygous mutation</b>	<b>3</b>	<b>34</b>
<b>Prothrombin G20210A Heterozygous mutation</b>	<b>1</b>	<b>35</b>
<b>Hyperhomocysteinemia</b>	<b>0</b>	<b>24</b>
<b>Antiphospholipid</b>	<b>1</b>	<b>27</b>
<b>Anticardiolipin</b>	<b>2</b>	<b>26</b>
<b>Antinuclear</b>	<b>3</b>	<b>26</b>

<b>Evolution and treatment</b>	<b>Number of children with a given sign or age</b>
<b><u>Evolution</u></b>	
<b>Portal hypertension</b>	<b>39</b>
<b>Portal vein thrombosis</b>	<b>12</b>
<b>O.varices bleeding</b>	<b>19</b>
<b>Mean age at bleeding or prophylaxis</b>	<b>8 y (6 mo-19 y)</b>
<b>Hepatopulmonary syndrome</b>	<b>6</b>
<b>Portopulmonary hypertension</b>	<b>2</b>
<b>Encephalopathy</b>	<b>0</b>
<b>HCC</b>	<b>0</b>
<b>Gallstones</b>	<b>3</b>
<b>Parents/newborns</b>	<b>5/7</b>
<b><u>Treatment</u></b>	
<b>PS shunt surgery</b>	<b>19</b>
<b>Endoscopic therapy</b>	<b>9</b>
<b>Liver transplantation</b>	<b>6</b>
<b>Alive at last follow-up</b>	<b>46 (19 y; 1-43 y)</b>

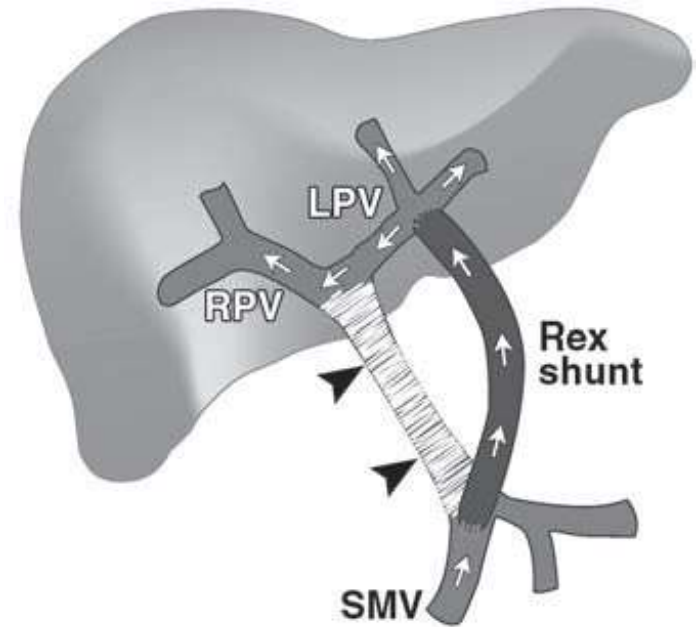


Patients

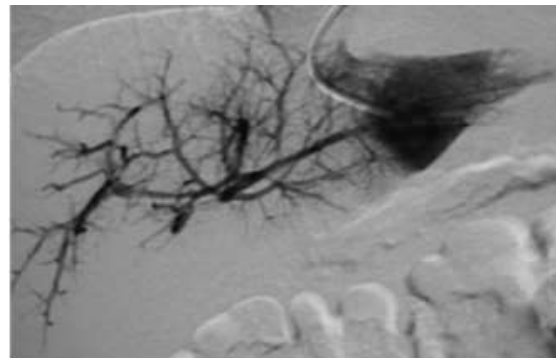
—	48	40	31	18	11
- -	48	38	28	17	9
—	48	24	9	5	2

# Reperfusion portale (Rex shunt) et cavernome

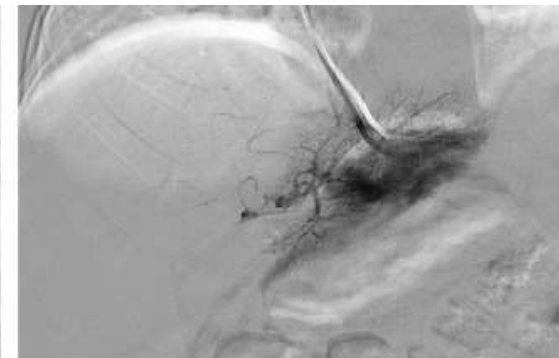
- Indiquée dans le cavernome quand la branche portale G est perméable
- Quand cavernome, faire une portographie rétrograde par voie sushépatique (+ biopsie) pour s'assurer de cette perméabilité
- En cas de SHP, la portographie montre des branches portales intrahépatiques non ou peu opacifiées
- SHP: Rex shunt contre-indiqué



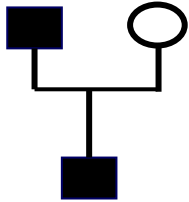
**Cavernome**



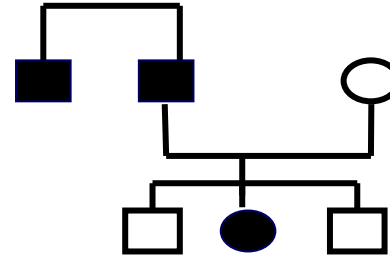
**SHP**



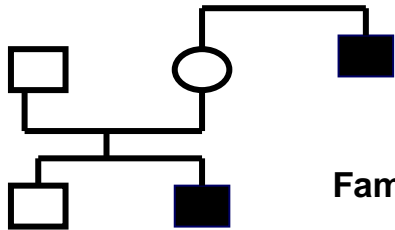
# Cas familiaux: transmission autosomique dominante avec pénétrance réduite



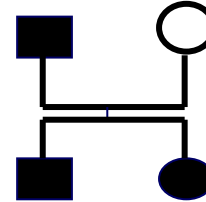
Family 1



Family 2

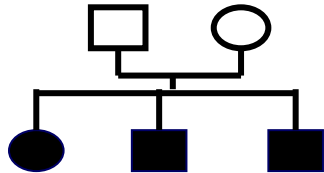


Family 3

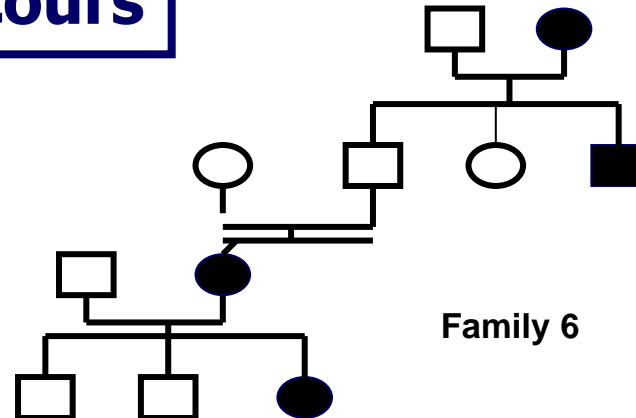


Family 4

**Exome en cours**



Family 5



Family 6

# Syndrome d 'Adams-Oliver (MIM 100300)

---

- **Aplasia cutis congenita, foramen pariétal**
- **Anomalies des extrémités des membres:**
  - brachydactylie, syndactylie
  - hypoplasie des ongles et phalanges
- **Cutis marmorata**
- **Autres anomalies:**
  - cardiaques, cerveau
  - foie
- **Génétique:** - autosomique récessive: DOCK6, EOGT, -  
autosomique dominante avec pénétrance réduite:  
ARHGAP31, RBPJ, NOTCH1
- **Pathologie du développement vasculaire (+ thrombose)?**

**SHP + AOS: 2 patients Girard M et al. AJMG 2005**



**SHP + AOS**

**2 Patients**

**Girard M et al. AJMG 2005**





**AOS + SHP**

**Girard M et al. AJMG 2005**



# AOS et sclérose hépatoportale: Mutations faux sens hétérozygotes de NOTCH1

**6 patients AOS + SHP dans la littérature.**

**Les trois testés ont une mutation de NOTCH1**

**Stittrich AB et al.  
Am J Hum Genet 2014**

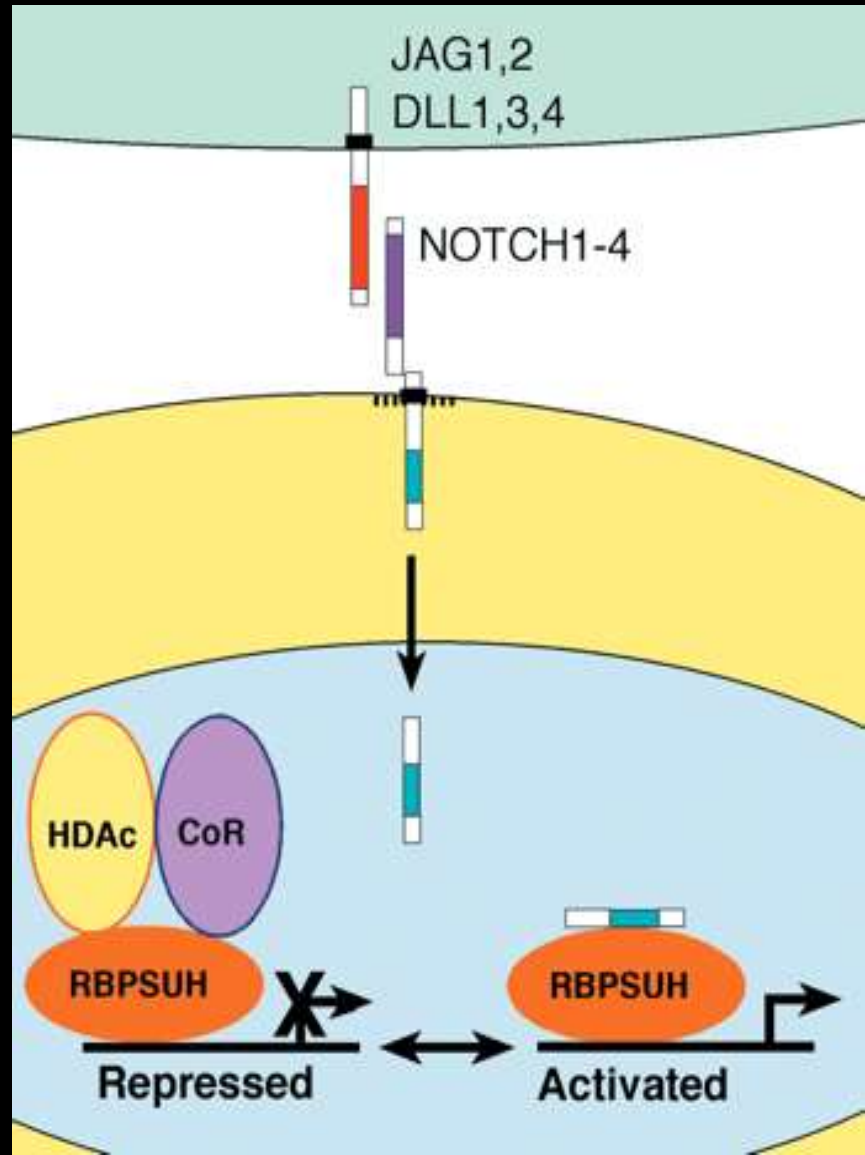
**Bicêtre (2 patients)  
Southgate L et al.  
Cir Cardiovasc Genet 2015**

	Patient 1	Patient2
Symptômes	Cholestase néonatale HTP 6 a ½ (occlusion)	Hémorragie digestive 3 a ½ HTAP
Clinique	Hépatoslénomégalie	Hépatosplénomégalie
Biologie	TGO/P 2xN TP 53%	TGO/P 1,5xN TP 65%
Varices oesophagiennes	Grade II-III	Grade IV
Cavernome porte	oui	oui
Traitement	Surveillance	Sclérose Dérivation PS HTAP sildénafil
	<b>p.R448Q</b>	<b>p.C456Y</b>

# NOTCH1



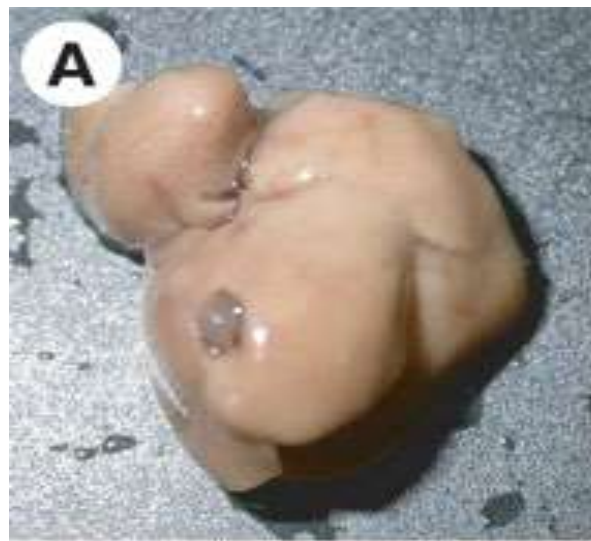
The Notch signalling pathway is involved in cell differentiation at early stage of development in many organs



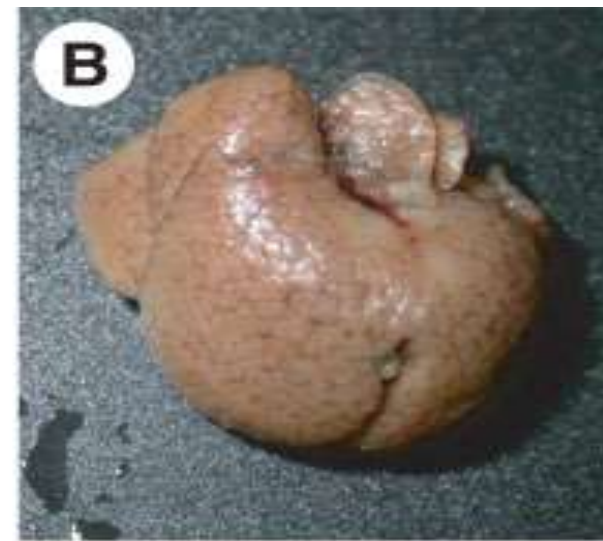
NOTCH signaling pathway

# Inducible Inactivation of Notch1 Causes Nodular Regenerative Hyperplasia in Mice

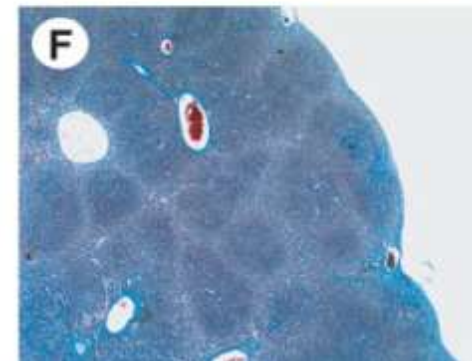
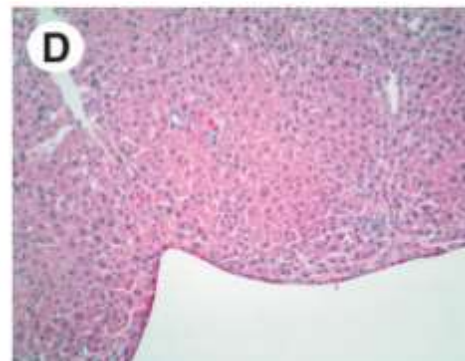
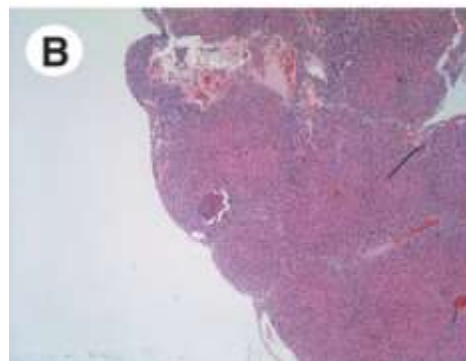
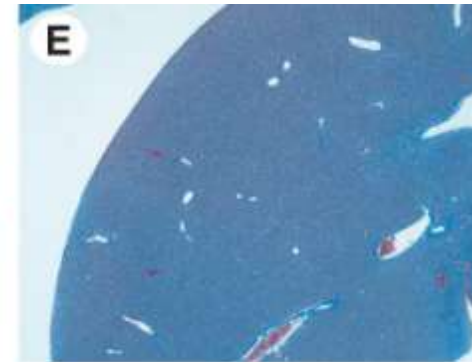
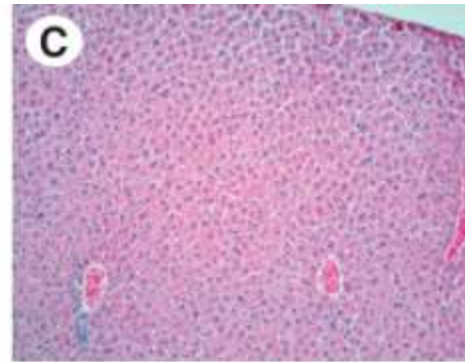
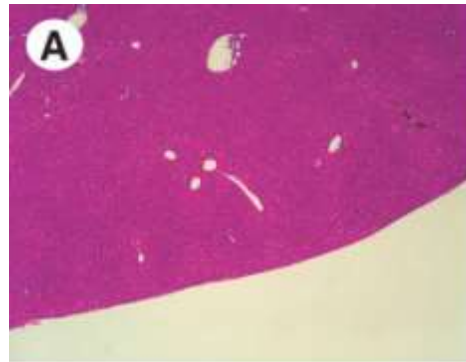
Croquelois A et al  
Hepatology 2005



control

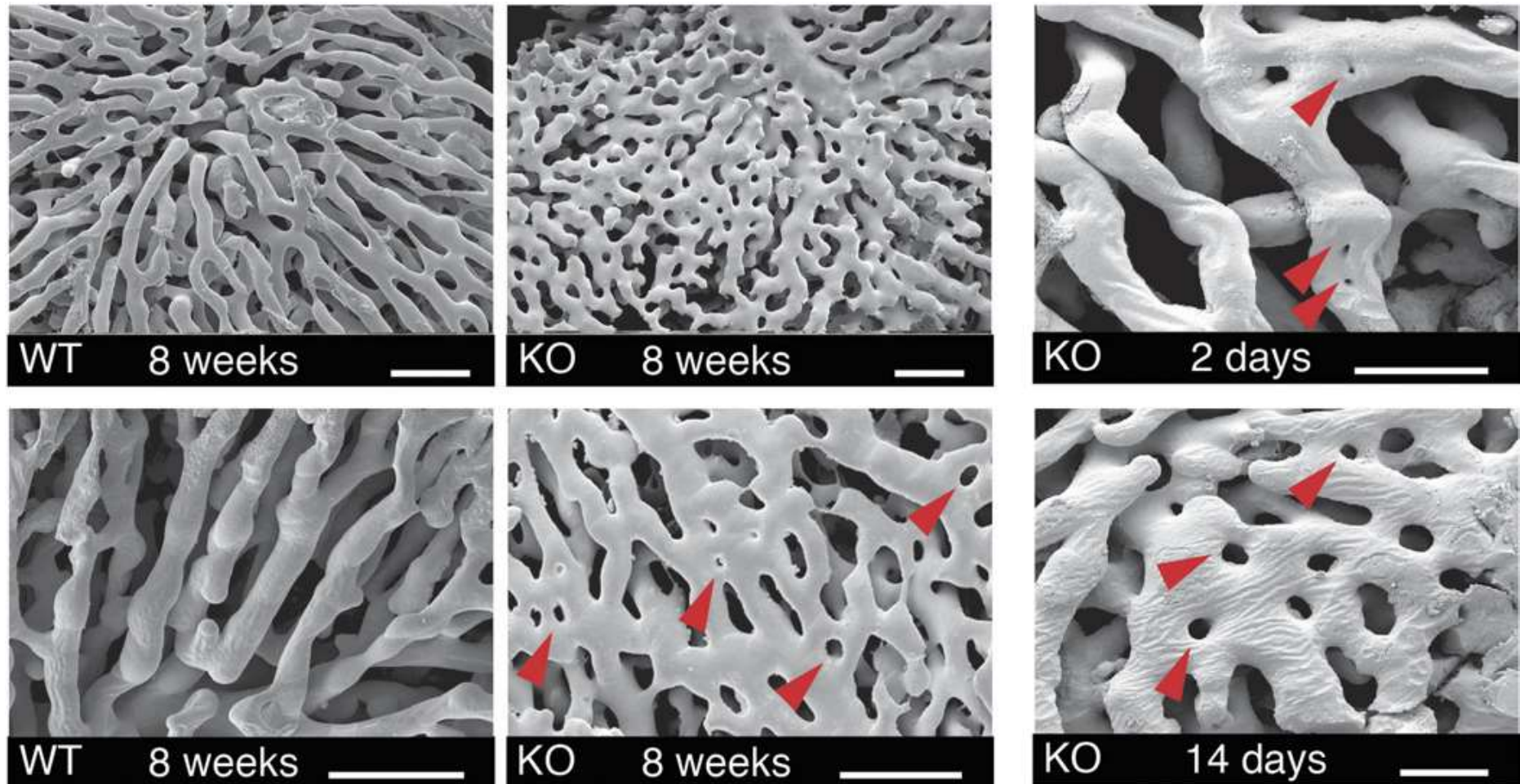


*Notch1* knockout



# Disruption of Notch1 Induces Vascular Remodeling, Intussusceptive Angiogenesis, Portal Hypertension and Angiosarcomas in Livers of Mice

Dill MT et al; Gastroenterology 2012



# Conclusion

- **Chez l'enfant, la SHP peut se présenter à tout âge et peut être d'origine génétique.**
- **Son diagnostic est histologique avant tout et peut être suggéré par l'échographie hépatique.**
- **L'hypertension portale est la complication principale, mais est absente dans quelques cas.**
- **Le pronostic de la SHP est relativement bon, mais le dépistage des complications cardiopulmonaires est essentiel.**