



FILFOIE

Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant

5^e Journée Filfoie
28 novembre 2019



Hyperplasie nodulaire régénérative après transplantation

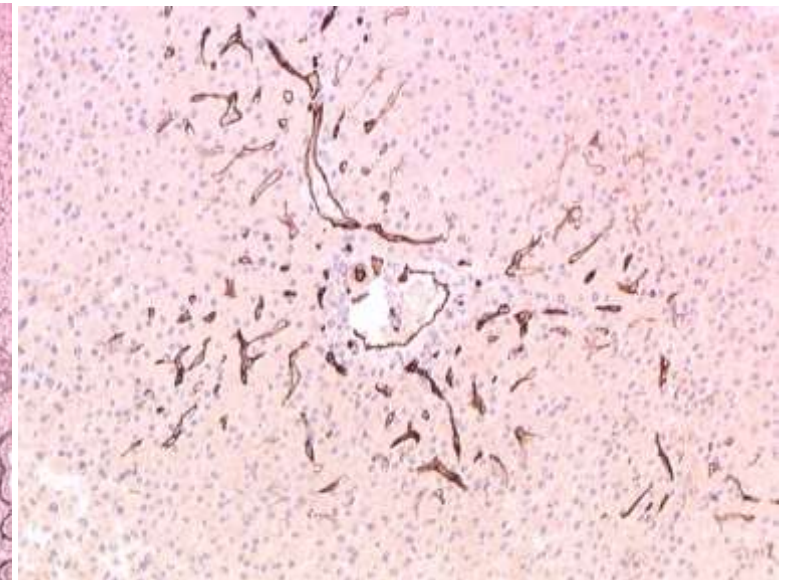
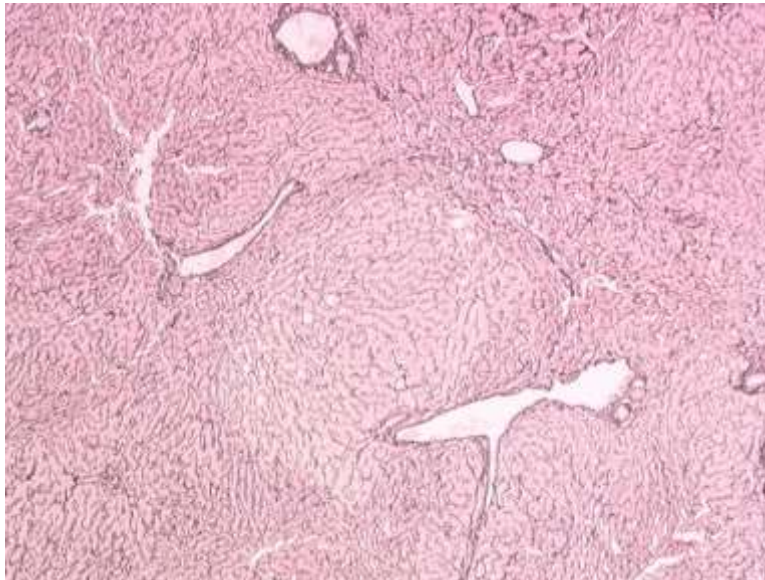
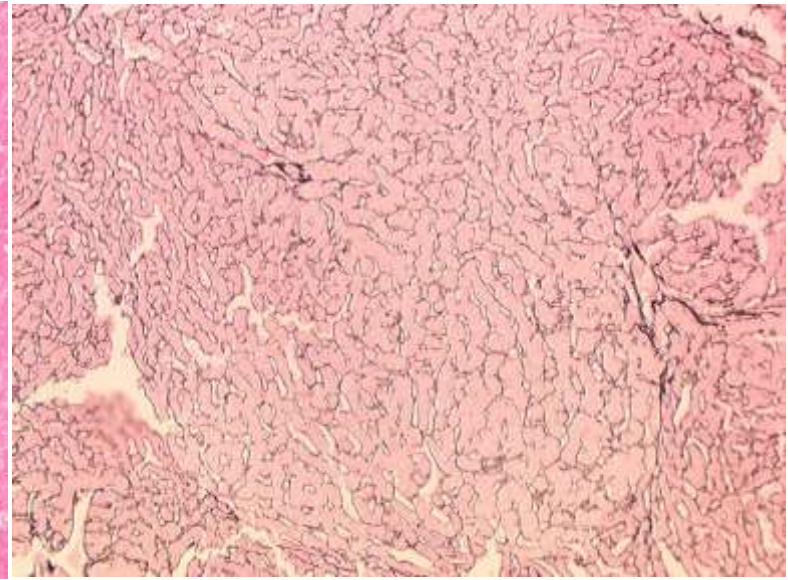
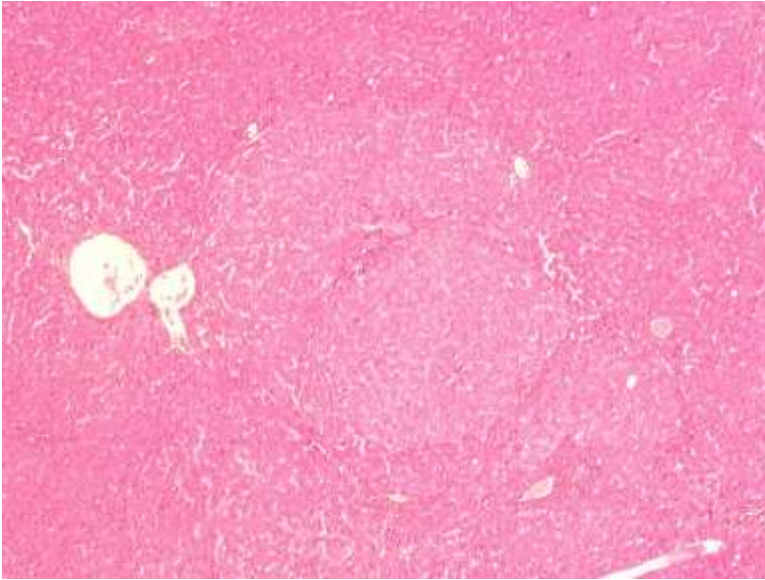
Isabelle Ollivier-Hourmand, CHU de Caen Valérie Paradis, Hôpital Beaujon



HNR : un diagnostic morphologique

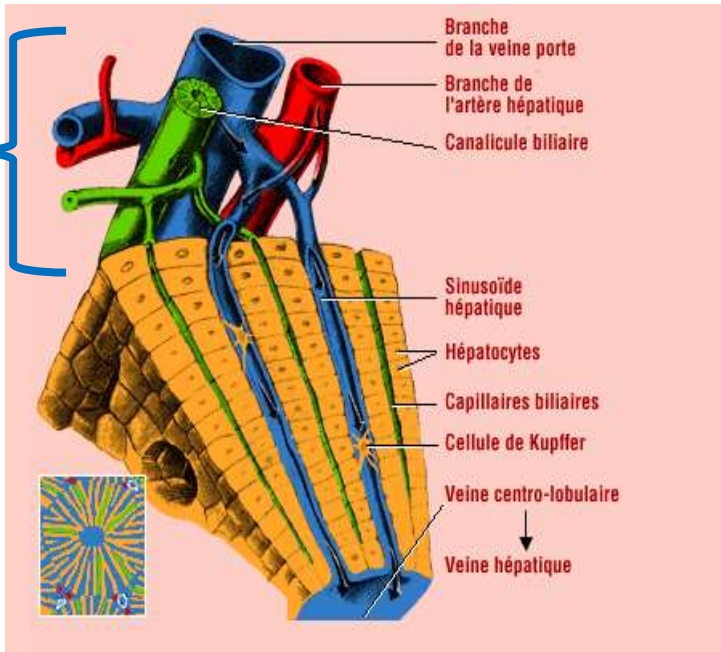


HNR : un diagnostic morphologique



- Pathologie rare (2,6% série autopsique)¹
- Présentation clinique variable
- Bilan biologique peu perturbé
- Imagerie peu sensible
- Biopsie hépatique
 - Colorations spéciales (réticuline)
 - Variabilité inter-pathologistes importante

¹ Wanless I



1) Perturbations du flux dans l'espace porte (obstruction mécanique, microthrombi des veinules ou altération fonctionnelle)

- Apoptose et Atrophie aux zones hypoperfusées
- Hypertrophie, régénération des zones adjacentes

2) Effet toxique direct sur cellules endothéliales des petites veines

Associée à:

- **VPO** (obstruction des veinules portes, diminution de calibre, anomalies pariétales ou disparition des petites branches portes).
- **SHP** avec hyperplasie de l'intima ou phlébosclérose
- **Une atteinte sinusoidale secondaire**



+



4 Entités Histologiques

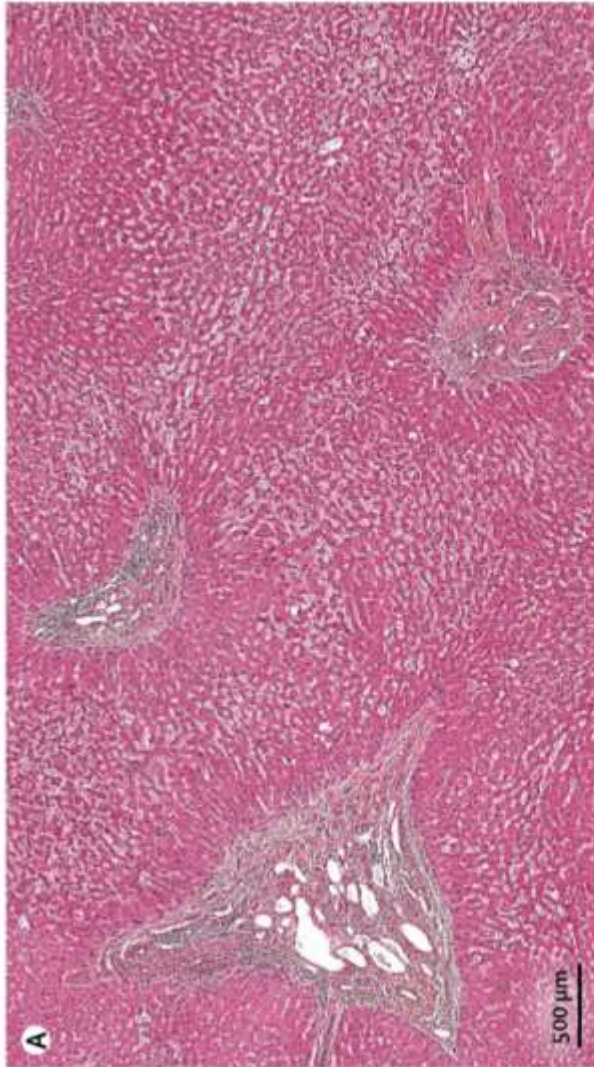
- HNR
- VPO
- SHP
- Fibrose portale non cirrhotique

2 Entités Cliniques

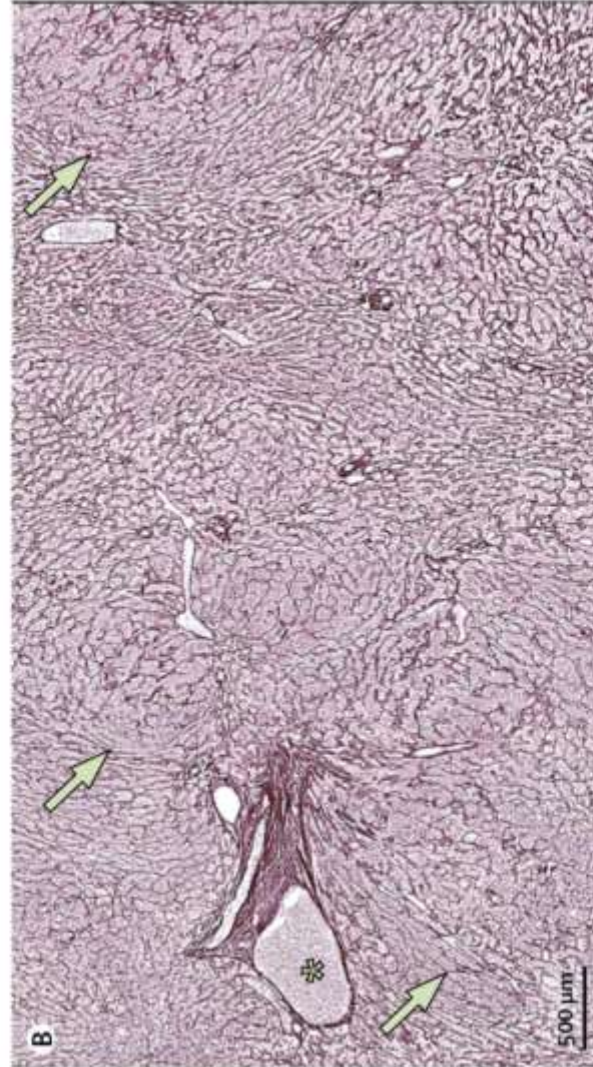
- HTP idiopathique
- HTP intrahépatique non cirrhotique

MVPS: Entités Histologiques

Veinopathie portale
obliterative



HNR



Cirrhose septale
incomplète

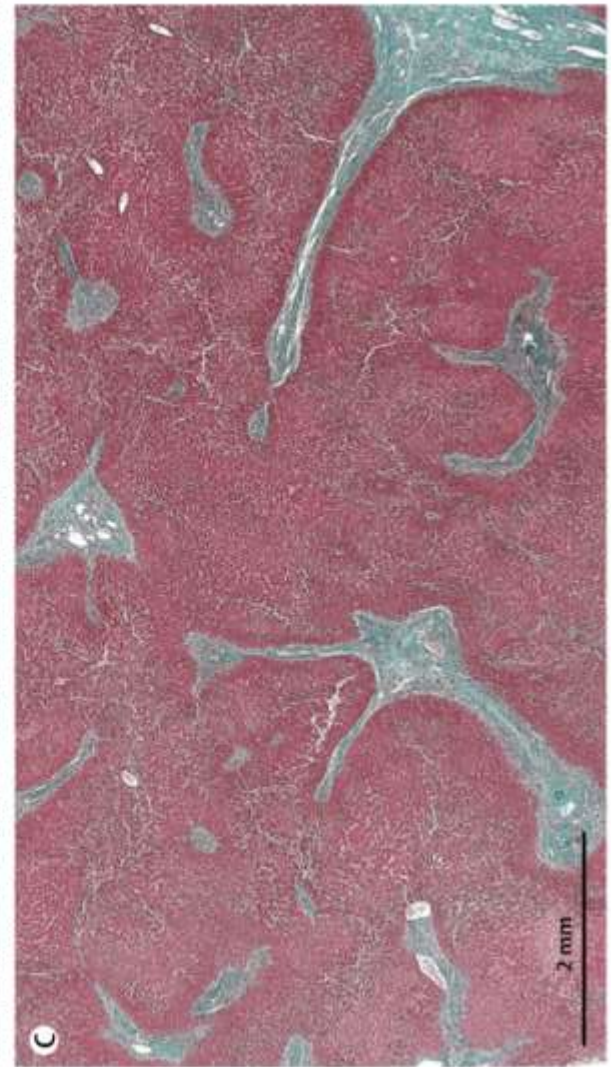


Tableau 3. États associés aux MVPS [3, 4, 13].

Infections :

- VIH
- Angiocholites à répétition (anastomose bilio-digestive)

Maladies dysimmunitaires ou de système :

- Déficit immun commun variable
- Maladie de Basedow
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome POEMS
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladie de Wegener
- Syndrome de Sharp

Maladies hématologiques :

- Myélome multiple
- Maladie de Waldenstrom
- Syndrome myélodysplasique
- Syndrome myéloprolifératif
- Maladie de Hodgkin

Tableau 3. (Suite)

- Lymphome B marginal
- Purpura idiopathique thrombocytopénique

États prothrombotiques :

- Mutation du gène du facteur II
- Mutation du gène du facteur V
- Syndrome des anticorps antiphospholipdes
- Déficit en protéine S
- Déficit en protéine C

Médicaments (tous débatus) :

- Didanosine Oxaliplatine
- Azathioprine,
- 6-thioguanine,
- Arsenic

Maladies génétiques :

- Syndrome d'Adams-Oliver
- Syndrome de Turner
- Mutation des gènes des télomérases (TERT/TERC)
- Formes familiales
- Mucoviscidose

■ 1999 ,  42 ans

Greffé rénal pour glomérulopathie endocapillaire post infectieuse (accès palustres) ou indéterminée, jamais dialysé, A+, CMV-, Ac anti HLA-

BH et NFS plaq normaux

Donneur O+, CMV-

HLA: 2 Compatibilités, 4 Incompatibilités, Crossmatch –

Traitements CTC, **Cellcept**, Néoral remplacé par rapamycine puis **Imurel** pd 3 mois puis Prograf

• Janv 2013,  52 ans

Greffé rénal pour néphrotoxicité de la cyclosporine pour polyarthrite rhumatoïde séronégative, dialysé, O+, CMV-, Ac anti HLA-

BH et NFS plaq normaux

Donneur O+, CMV-

HLA: 2 Compatibilités, 4 Incompatibilités, Crossmatch –

Traitements Bactrim , CTC, simulect en induction, Prograf, **Cellcept** remplacé par **Imurel** à M1

■ Avril 2009 ,  52 ans

10 ans après la greffe

Cholestase PAL et GGT 3N

Cytolyse 2N

Pancytopénie, plaq 60000/mm³

HM hépatalgie sans IC et **SM**

Bilan hémato et infectieux –

Pas d'hépatopathie chronique

Echo-doppler et BiliIRM : HSM

FOGD VO grade 3

Traitement Prograf monothérapie depuis 2003, **Cellcept de 1999-2003**, Propanolol

• Juin 2013,  52 ans

6 mois après la greffe

Cholestase PAL 2,5 N, GGT 5N

Cytolyse 2N

Pancytopénie, plaq 85000/mm³

Examen clinique normal

Pas d'hépatopathie chronique

Écho-doppler et BiliIRM normales

Traitements CTC, Prograf

Arrêt Imurel à M7, remplacé par

Myfortic

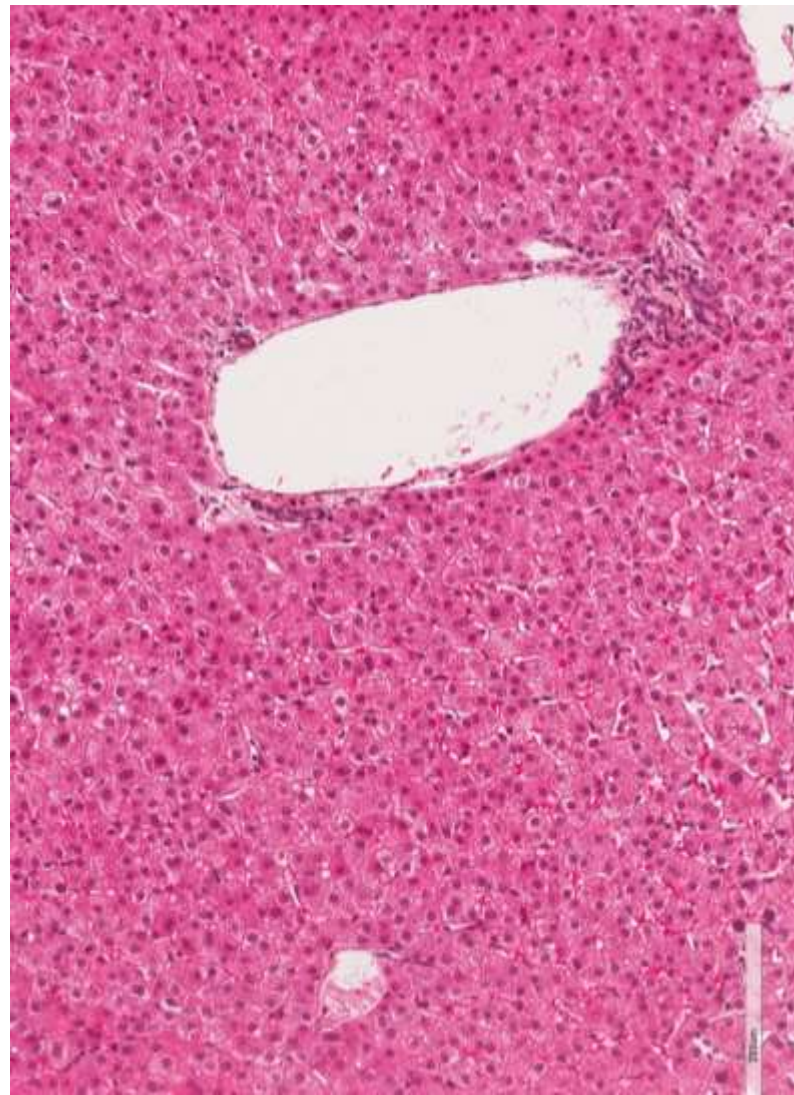
2014 PBH tox médicamenteuse?

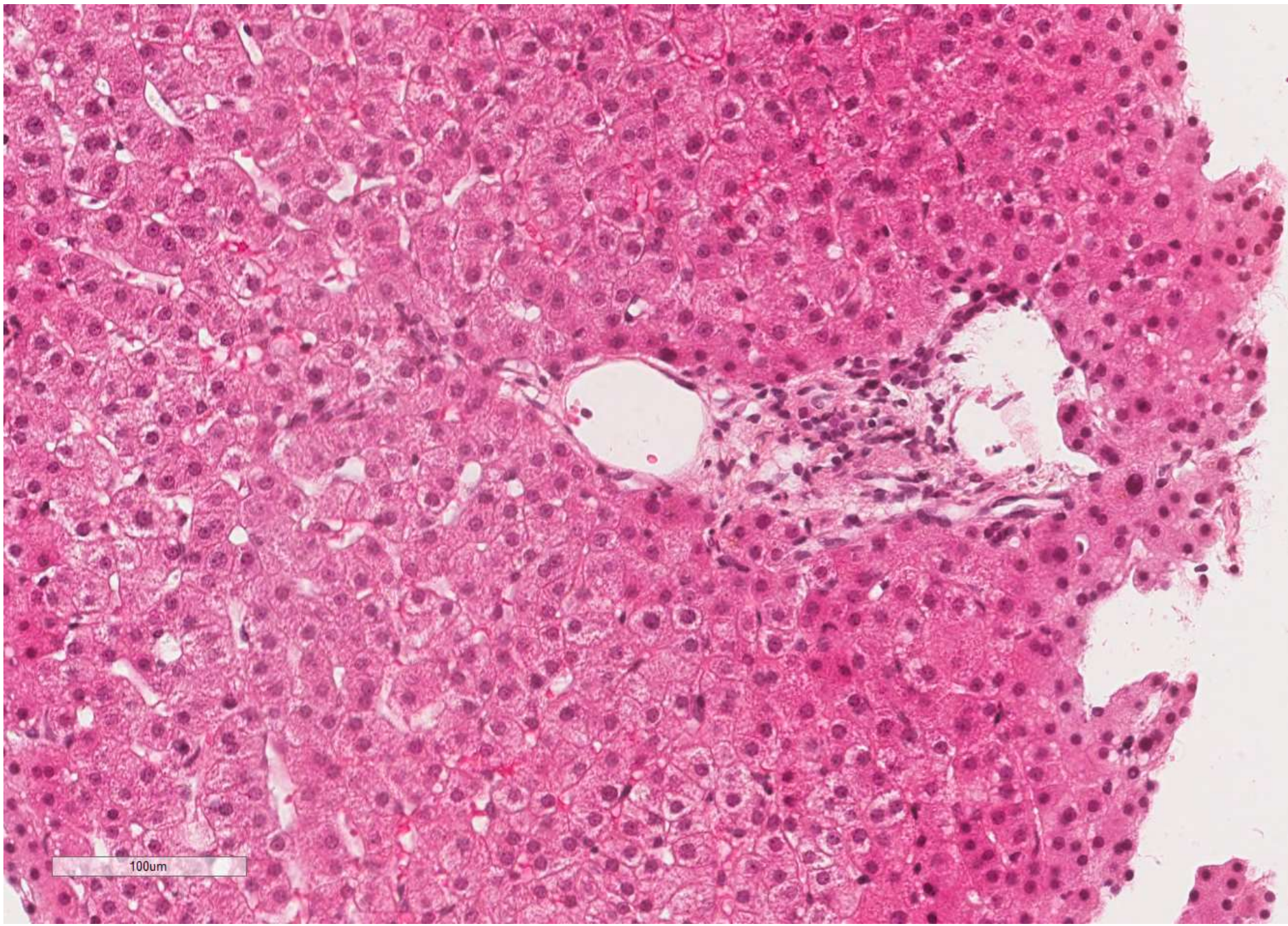
Traitement CTC, Myfortic,

Arrêt du prograf, début Néoral

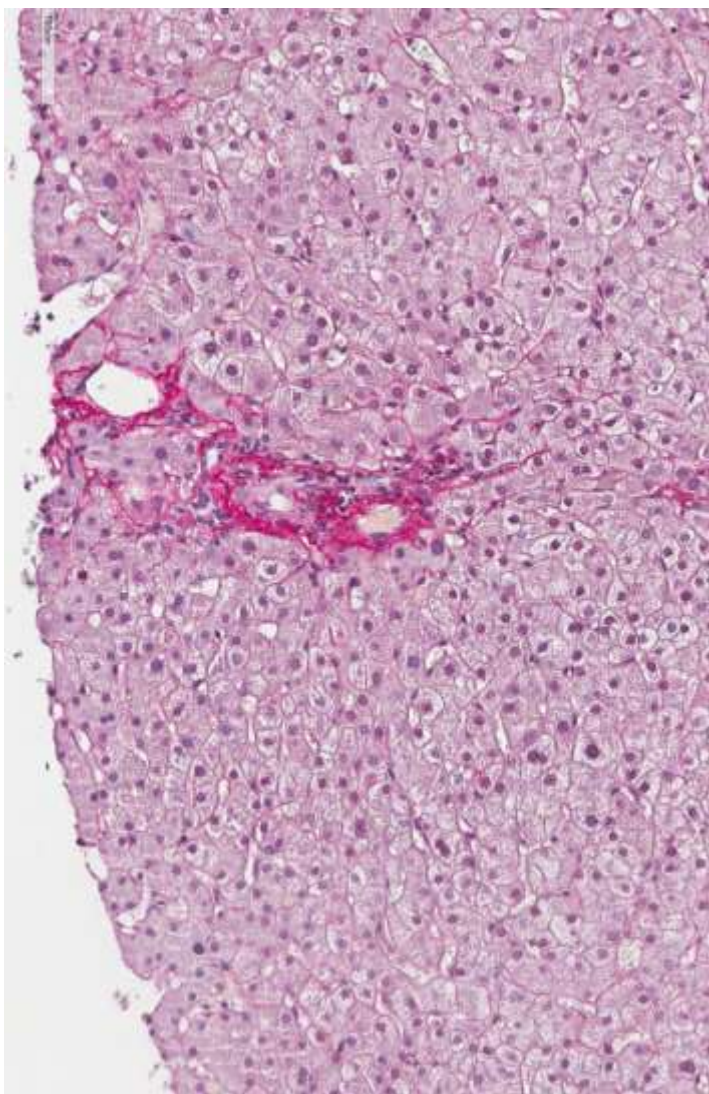
■ Avril 2009,  52 ans
10 ans après la greffe

PBH TJ gradient 9 mm Hg,
1,5 cm; 8 EP





100um



■ Janv 2016,  54 ans

3 ans après la greffe

BH stables, plaq 59000

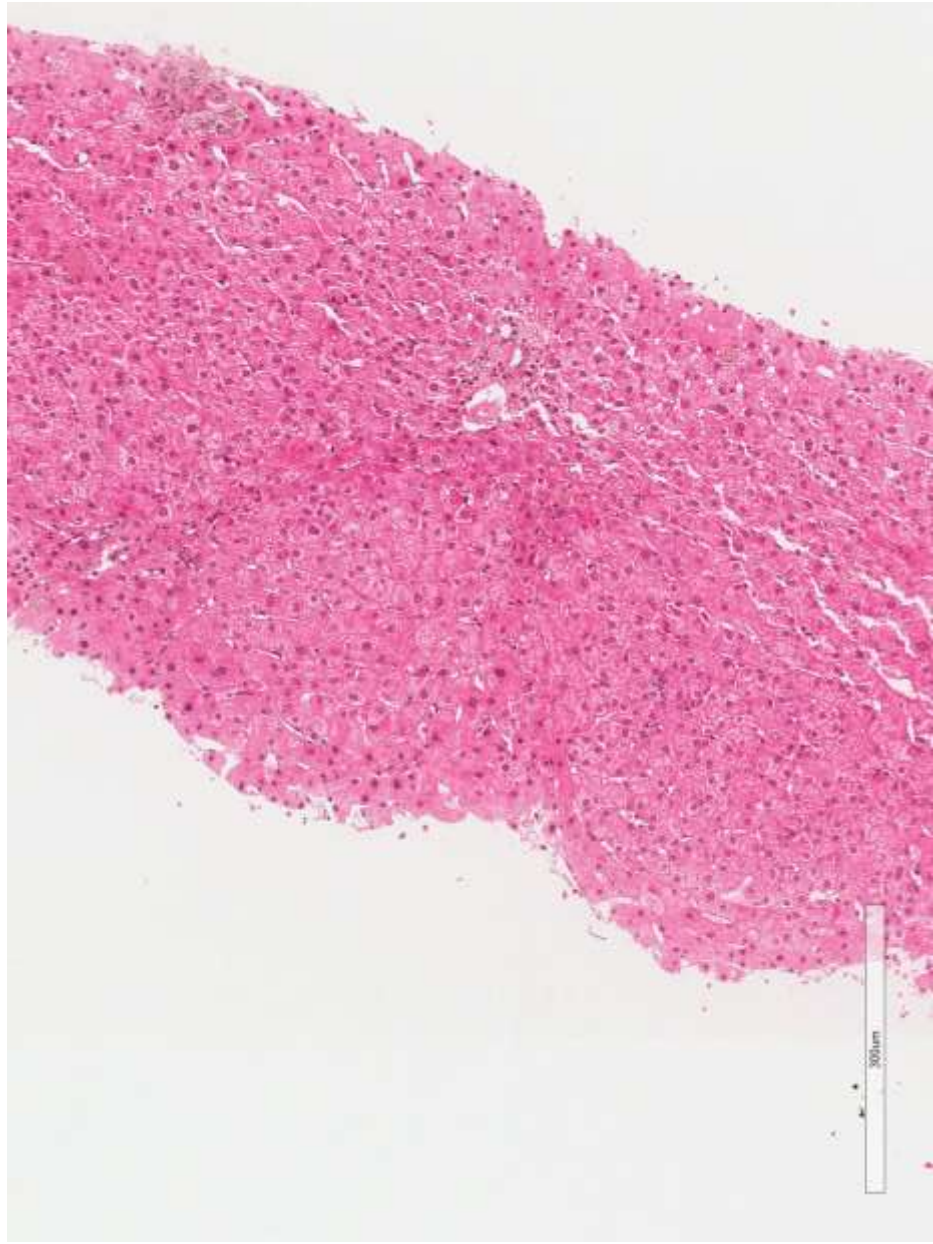
Fibroscan 9,7 ± 0,9 KPa

Echo-doppler VPO, SM, foie hétérogène, TP perméable

FOGD VO grade 1

PBH TJ gradient 11 mm HG

12 mm, 12 EP



■ Nov 2010,  53 ans

11 ans ½ après la greffe

Bilan de thrombophilie négatif

Mélaena, Ascite échographique

FOGD à J3 VO grade 3 sans signe d'hémorragie récente

Coloscopie totale rares diverticules sigmoïdiens

Capsule du grêle discrètes dilatations veineuses jejunales et iléales, et une angiodysplasie

Traitement Prograf, Propanolol et ligatures de VO, diurétiques

• Janv 2018,  56 ans

5 ans après la greffe


BH et plaquettes stables


Bilan de thrombophilie négatif

Fibroscan 6,6 ± Kpa

FOGD VO grade 1

Traitement CTC, Myfortic, Néoral

■ 2019 ,  62 ans
20 ans après la greffe
GGT 8N, PAL 3N, Cytolyse 2N
Plaq 31000
Alb et TP N, Ac anti HLA (DSA) -
Echo-doppler ascite
IRM nodule d'HNF de 17 mm,
thrombose porte segmentaire et
cavernome asymptomatique
Echo cardiaque RAS
Traitement Prograf, Propanolol,
ligatures VO, AVK, diurétiques,
TIPS?

■ 2019,  57 ans
6 ans 1/2 après la greffe
BH et plaquettes stables
Ac anti HLA (DSA) -
Echo et IRM nodule 12 mm
aspécifique
Traitement CTC, Myfortic, Néoral









et



ont les critères de MVPS

Tableau 2. Critères à prendre en compte pour le diagnostic de MVPS.

	Signes d'hypertension portale	Signes histologiques spécifiques de MVPS
<p>Spécifiques</p>   	<ul style="list-style-type: none"> – Varices gastriques, œsophagiennes ou ectopiques – Hémorragie digestive par hypertension portale – Collatérales porto-systoliques en imagerie 	<ul style="list-style-type: none"> – Veinopathie portale oblitérante (épaississement de la paroi veineuse portale, occlusion de la lumière veineuse portale, disparition des veinules portes) – Hyperplasie nodulaire régénérative – Fibrose/cirrhose septale incomplète
<p>Non spécifiques</p>   	<ul style="list-style-type: none"> – Ascite – Taux de plaquettes < 150 000/mm³ – Taille de rate ≥ 13 cm dans le plus grand axe 	<ul style="list-style-type: none"> – Anomalies des espaces portes (multiplication, dilatation des artérioles, vaisseaux périportaux, vaisseaux aberrants) – Architectural désorganisée : distribution irrégulière des espaces portes et des veines centrolobulaires – Dilatation sinusoidale non zonale – Fibrose périnusoidale légère

Facteurs étiologiques

Tableau 3. États associés aux MVPS [3, 4, 13].

Infections :

- VIH
- Angiocholites à répétition (anastomose bilio-digestive)

Maladies dysimmunitaires ou de système :

- Déficit immun commun variable
- Maladie de Basedow
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome POEMS
- Lupus érythémateux disséminé
- Maladie de Wegener
- Syndrome de Sharp



Maladies hématologiques :

- Myélome multiple
- Maladie de Waldenstrom
- Syndrome myélodysplasique
- Syndrome myéloprolifératif
- Maladie de Hodgkin

Tableau 3. (Suite)

- Lymphome B marginal
- Purpura idiopathique thrombocytopénique

États prothrombotiques :

- Mutation du gène du facteur V
- Mutation du gène du facteur V
- Syndrome des anticorps antiphospholipides
- Déficit en protéine S
- Déficit en protéine C

Médicaments (tous débatus) :

- Didanosine
- Azathioprine,
- 6-thioguanine,
- Arsenic



Maladies génétiques :

- Syndrome d'Adams-Oliver
- Syndrome de Turner
- Mutation des gènes des télomérases (TERT/TERC)
- Formes familiales
- Mucoviscidose

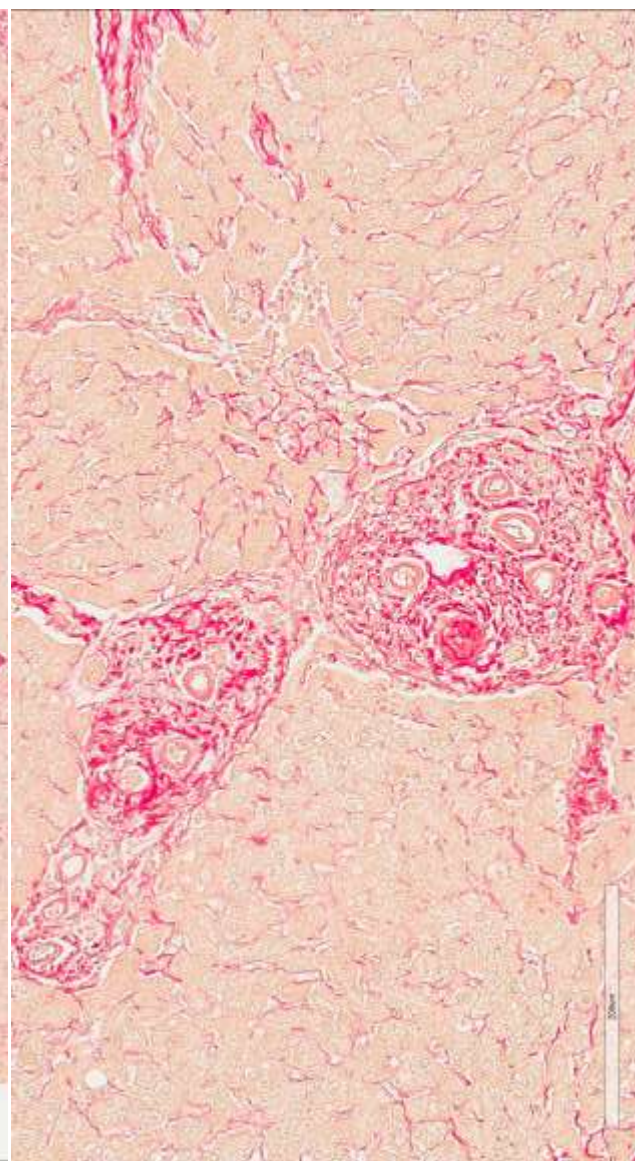
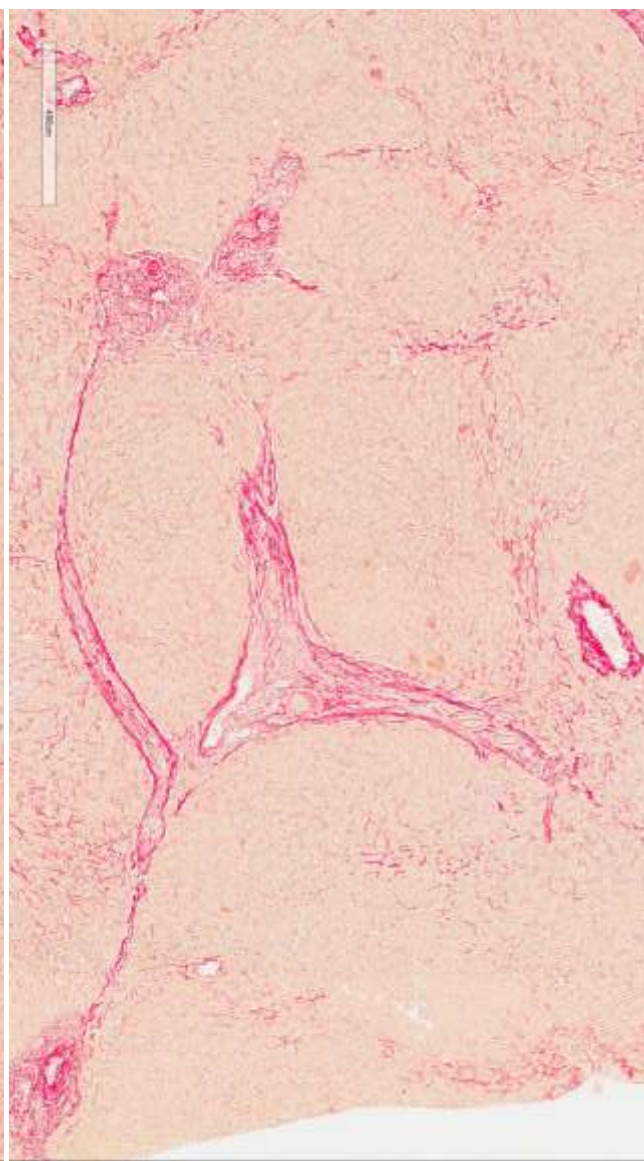
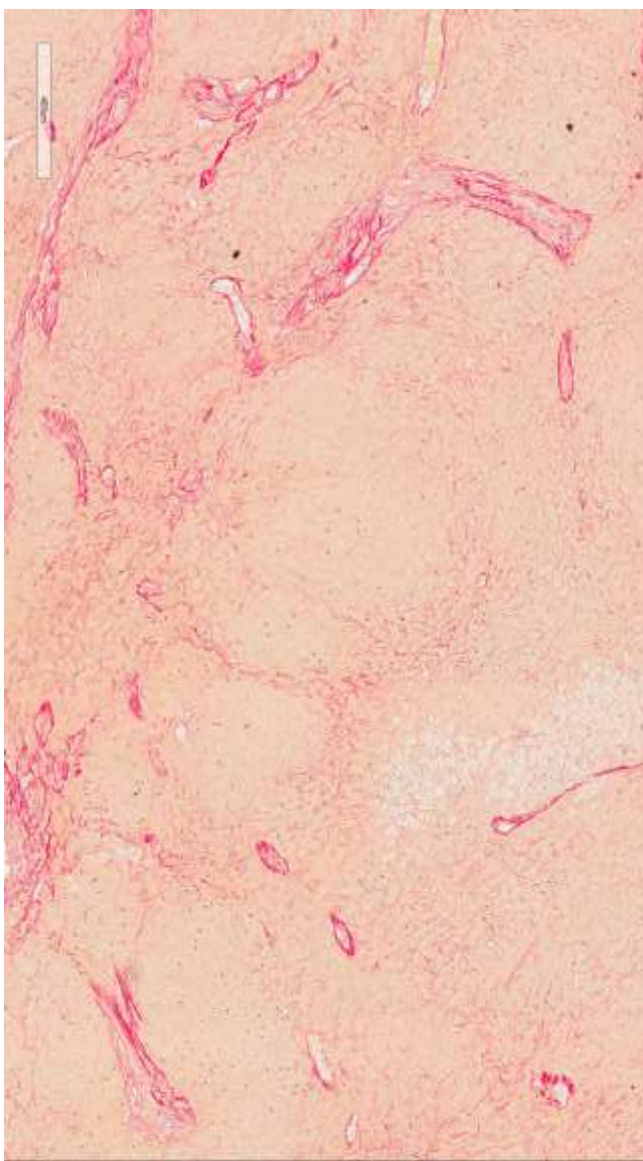
Transplantation ? MPA?

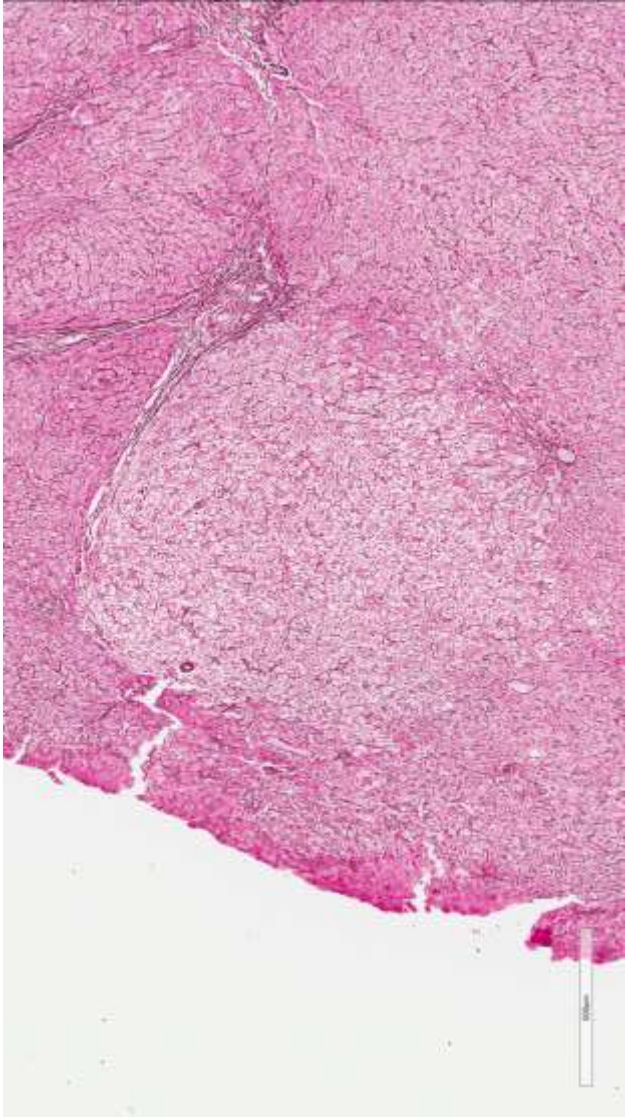
HNR

Indication rare de TH
Récidive post greffe rare

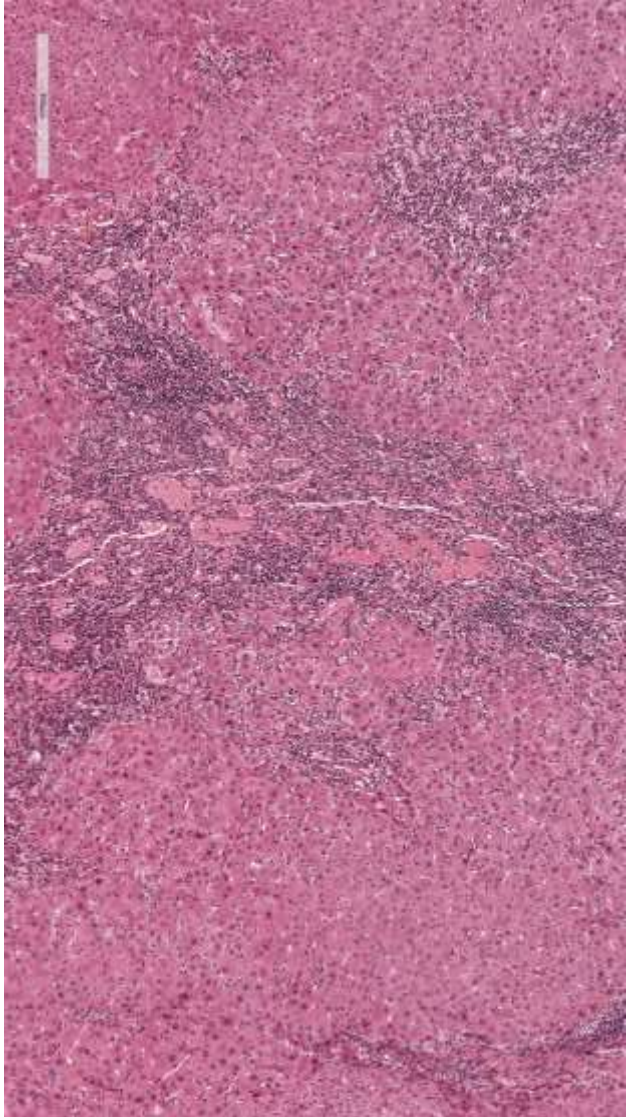
Patiente 61 ans, DICV, HTP, TH



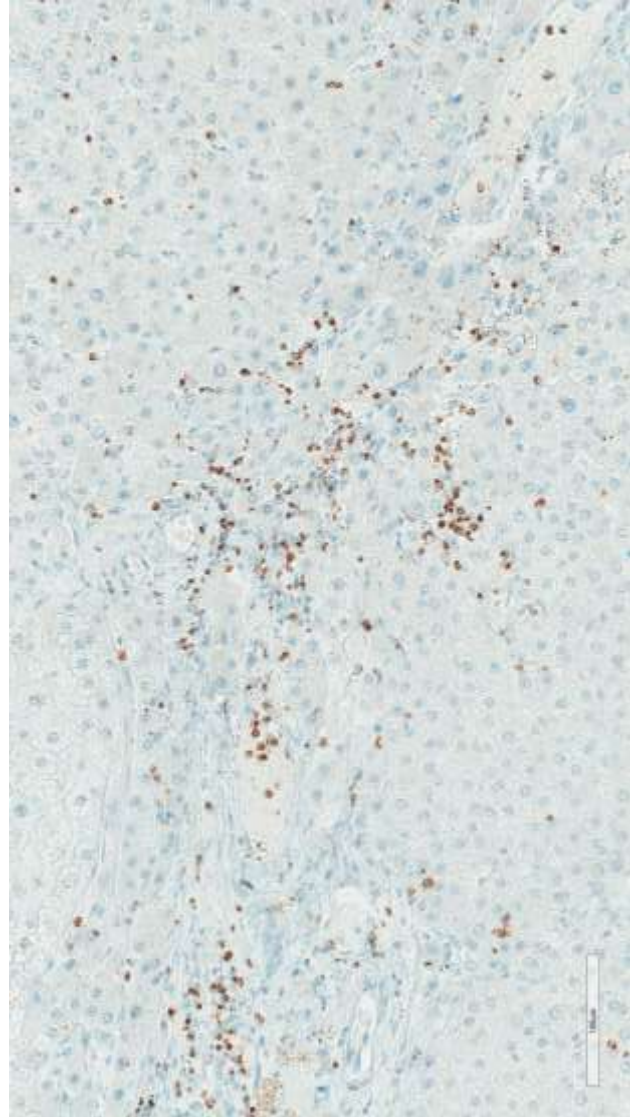




Réticuline



HES



Granzyme

Nodular regenerative hyperplasia rarely leads to liver transplantation: A 20-year cohort study in all Dutch liver transplant units

- Etude retrospective multicentrique [01/95-04/16]
 - 11 HNR/1886 THO (**0.6%**)
 - Diagnostic non fait en pre-TH
 - Cirrhose ind. (7,64%), cirrhose alc. (2,18%), HAI (1, 9%) et CBP (1,9%)

Caractéristiques cliniques

Maladie associée ou toxique

Case no.	Sex	Age ^a	Associated diseases and medication	Symptoms first presentation	Varices, grade:	Spleno-megaly ^b	Ascites ^c	Other complications	Diagnosis pre-OLT
1	M	26-45	ITP	Thrombopaenia	III	Yes	Yes	PVT	Cryptogenic cirrhosis
2	F	23-41	ITP, AIHA	Thrombopaenia	III	N/A ^d	No	HPS, PVT	Cryptogenic cirrhosis
3	M	61-63 ^e	MGUS, AZA, post-OLT	Bleeding varices	I	Yes	Yes	HPS	Cryptogenic cirrhosis
4	F	46-54	MGUS, AZA	Thrombopaenia	I	Yes	Yes	HE	Autoimmune hepatitis
5	M	27-44	Renal Tx, AZA	ELE	III	Yes	Yes	PVT	Cryptogenic cirrhosis
6	M	41-46	UC, AZA, MP	ELE	II	Yes	Yes	SBP, PVT	Alcoholic liver cirrhosis
7	M	26-30	ALL, UC, TG, MTX cytoxan, doxorubicin	Bleeding varices	I	Yes	No	PVT, HE	Cryptogenic cirrhosis
8	M	24-43	Idiopathic	ELE	II	Yes	No	None	AMA-PBC
9	M	18-22	Idiopathic	ELE	II	Yes	No	HE	Cryptogenic cirrhosis
10	M	27-37	Idiopathic	Bleeding varices	III	Yes	Yes	SBP, HPS, PVT, HE	Alcoholic liver cirrhosis
11	M	60-69	Idiopathic	Bleeding varices	II	Yes	Yes	SBP, PVT	Cryptogenic cirrhosis

Imagerie: Hypertension portale (11/11), HTP-NC ou HNR (0/11)

Caractéristiques Histologiques

Case no.	Liver biopsy pre-OLT ^a	Histological features explanted liver	Diagnosis	Weight (g)
1	OLT-1: No abnormality	Micronodularity, sinusoidal dilatation, atrophy of hepatocytes and increased hepatocyte layers	Pure NRH	950
2	OLT-6: No abnormality	Micronodularity without fibrosis, dilated intrahepatic veins, atrophic hepatic cell plates, PVT	Pure NRH	760
3	OLT-2: NRH	Micronodularity, sinusoidal dilatation, atrophy of hepatocytes, increased hepatocyte layers, minimal fibrosis ^b	Pure NRH	1352
4	OLT-6: NRH	Nodularity without fibrosis, dilated intrahepatic veins, sinusoidal dilatation and atrophy of hepatocytes	Pure NRH	794
5	Not available	Nodules distinguished by hepatocytes with atrophy, increased hepatocyte layers, minimal fibrosis and sinusoidal dilatation and PVT	Pure NRH	944
6	OLT-5: No cirrhosis	Lesions with sclerosis, obliteration of portal venules and lesions with nodules without fibrosis	NRH co-existing with focal hepatoportal sclerosis	1275
7	OLT-3: No cirrhosis ^c	Micronodularity, minimal fibrosis, sinusoidal dilatation, atrophy of hepatocytes and increased hepatocyte layers	Pure NRH	974
8	OLT-7: NRH	Nodules with incomplete septa, focal lesions of micronodularity, atrophy, increased hepatocyte layers and sinusoidal dilatation	NRH co-existing with focal incomplete septal cirrhosis	1145
9	Not available	Nodules distinguished by hepatocyte with atrophy, increased hepatocyte layers, sinusoidal dilatation and PVT	Pure NRH	1017
10	OLT-5: NRH/PNT	Varying micro- and macronodules with minimal fibrosis, dilated intrahepatic veins, sinusoidal dilatation and PVT	Pure NRH	990
11	OLT-0: No cirrhosis	Micronodularity with minimal fibrosis, increased hepatocyte layers, focal cholestasis and steatosis	NRH with focal hepatitis	1020

Peu de données sur la récurrence

- 0/8 MVPS dont 3 HNR à 3 ans, suivi 10 ans

Dumortier J et al, Scand J Gastroenterol 2001

- 1/26 HNR à 7 ans

Manzia TM et al, Dig Liv Dis 2011

- 1/4 HNR à 1 an

Sultanik et al, Transplantation 2013

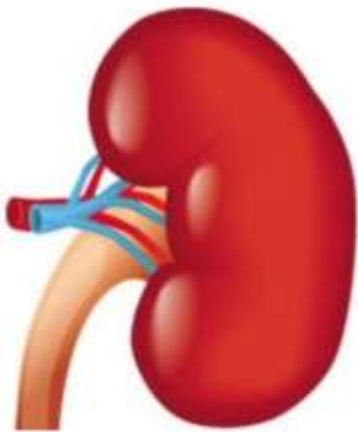
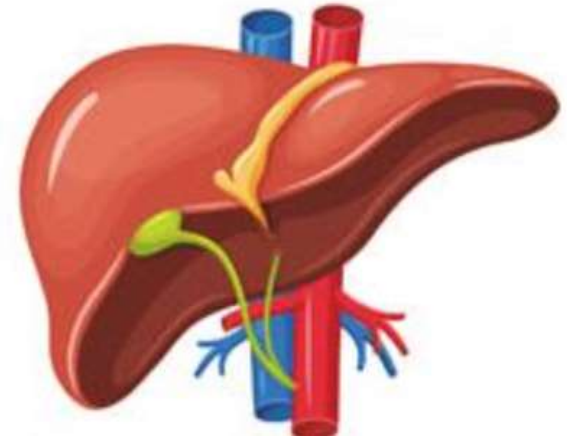
- 2/16 HNR à 3,5 mois et 11 mois sur PBH

Kransiskas AM et al, Liver transplant 2005

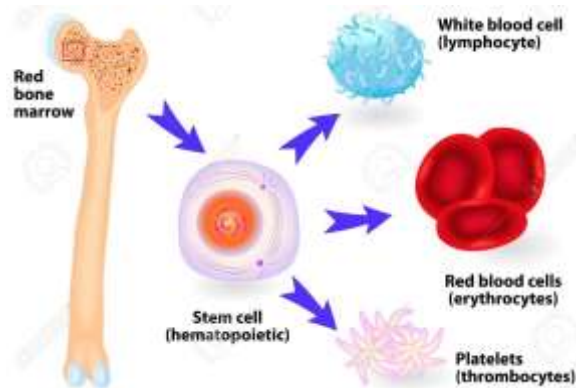
HNR *de novo* après transplantation

Quelles transplantations?

Gane E, Hepatology 1994
 Devarbhavi H, Liver transplant 2007
 Gonzalez I, Pediatr Transplant 2019

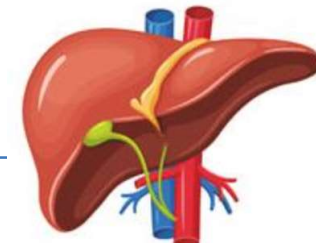


Murales Jet al , Transplant proc 1987
 Buffet C et al, Nephrol Dial transplant 1988
 Naber A et al, J Hepatol 1991
 Allison MC et al, Q J Med 1992
 Eusebio CP et al, J Braz Nephrology 2019

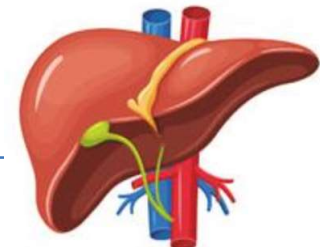


Snover DC et al, Hepatology 1989
 Pezullo L et al, Haematologica 2000

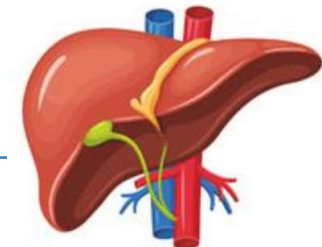
Caractéristiques en TH



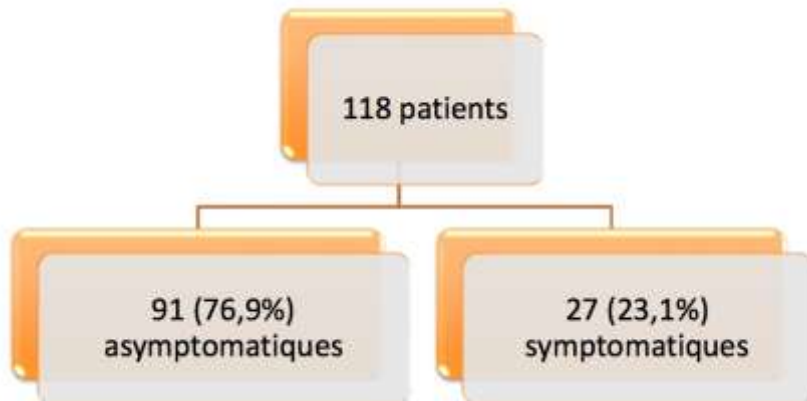
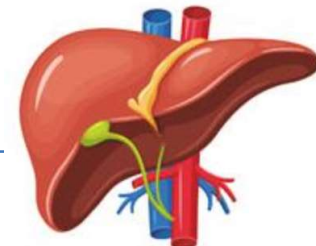
	HNR	Enfants (17)	Adultes (14)
Prévalence		8,2%	1-1,4%
Délai (extrêmes)		6 mois-17,4 ans	3 mois-11 ans
Précoce < 4 ans		8 (47%)	7 (50%)
Tardif > 4 ans		9 (53%)	7 (50%)
Split	précoce	75%	0
	tardive	62,5%	0
AZA		0	7
Tacro		17	8
MMF		0	4
Cyclo		0	6



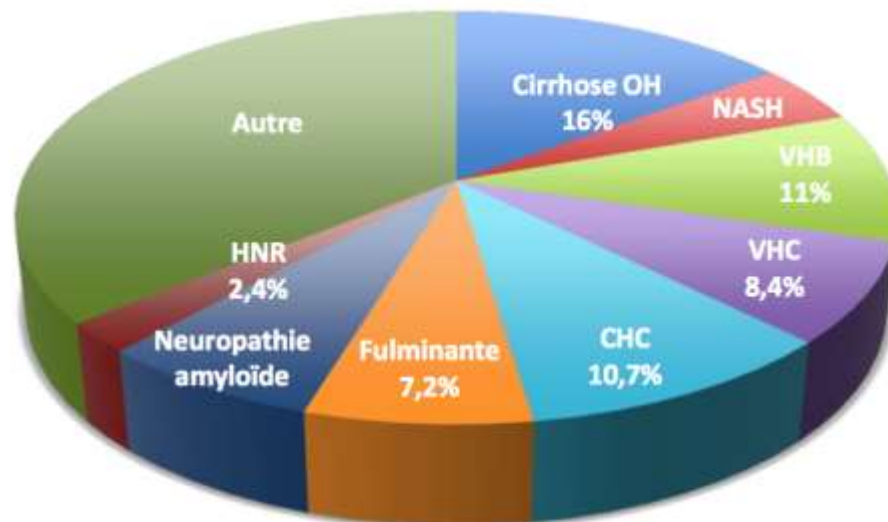
Au diagnostic	HNR	Enfants (17)	Adultes (14)
ASAT UI/L	précoce	195	70
	tardive	180	48
ALAT UI/L	précoce	166	83
	tardive	159	63
GGT UI/L	précoce	86	
	tardive	69	
PAL UI/L	précoce	961	761
	tardive	279	355
HTP Σ ou US		70%-80%	50% < 4 ans

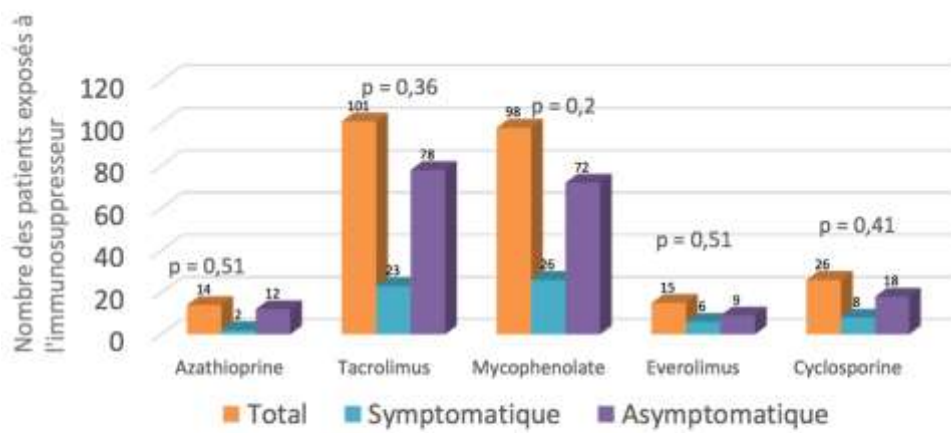
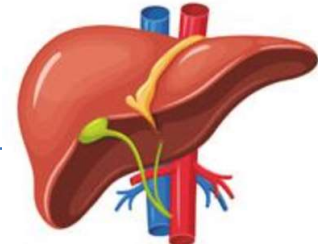


	HNR	Enfants (17)	Adultes (14)
Suivi (mois)		62	
Rejet cellulaire aigu	précoce	5/8 (62,8%)	4/7 (57%)
	tardive	1/9 (12,5%)	0
		p= 0,049	
Perte du greffon	précoce	1/8 (12,5%)	4/7 (57%)
	tardive	2/9 (25%)	0



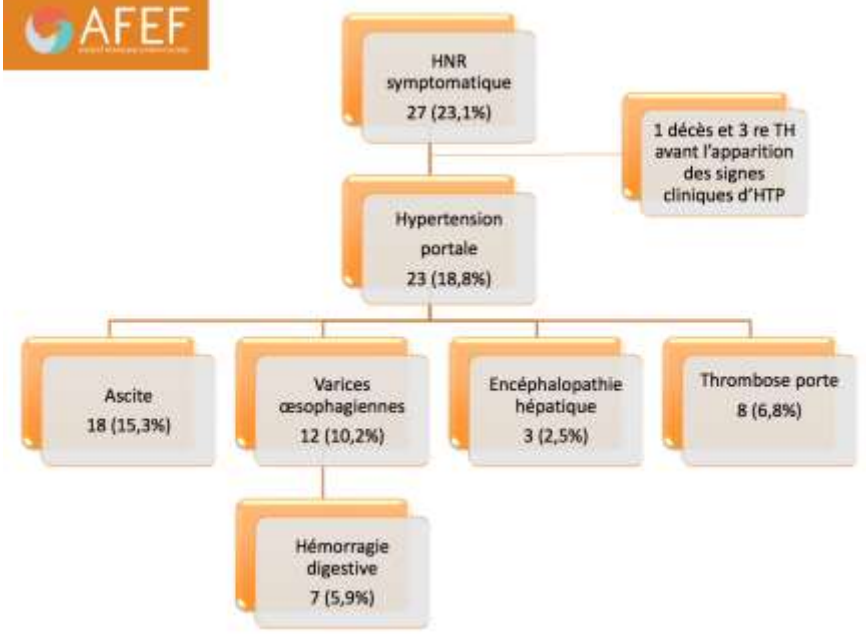
Délai moyen de suivi entre TH et diagnostic HNR: 7,4±8,5 ans
 Sexe ratio: femme/homme: 1/1,4
 Age moyen au diagnostic de l'HNR: 52±14 ans
 Age moyen à la transplantation: 44±17 ans

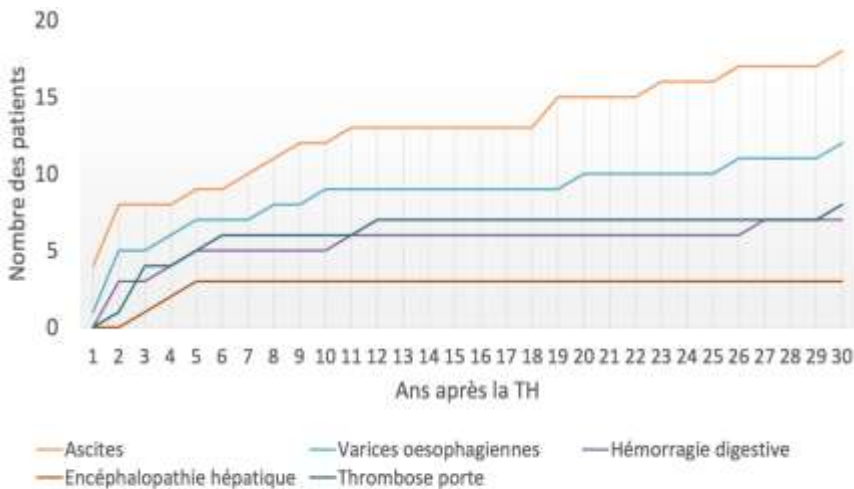
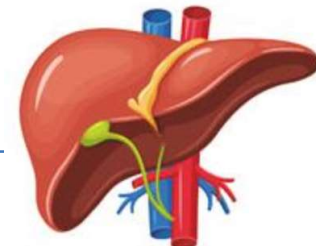




	Population générale (n=118)	HNR symptomatique (n=27)	HNR asymptomatique (n=91)	p
Rejet	31 (32%)	9 (39,1%)	22 (29,7%)	0,4

Les variables qualitatives sont exprimées en n (%)



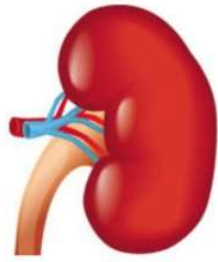


L'hypertension portale apparait rapidement après le diagnostic (0,5±2,5 ans)



Facteurs associés aux formes symptomatiques

Facteur de risque	Estimation	Odds ratio	Intervalle de confiance 95%	P value
Hémoglobine au diagnostic de l'HNR	-0,3858	0,68	[0,95;0,49]	0,0250
Rapport taille rate diagnostic HNR/pré-TH	2,4178	11,22	[100,51;1,25]	0,0307



1) Prévalence d'HNR 0,5%

2) Manifestations

HTP, ascite, thrombocytopénie, HM, VO

cholestase anictérique et cytolyse modérées

3) Facteurs étiologiques

Azathioprine, MMF, CMV?

3 cas Morales Jet al , Transplant proc 1987

3 cas, Buffet C et al, Nephrol Dial transplant 1988

3 cas Naber A et al, J Hepatol 1991

5 cas Allison MC et al, Q J Med 1992

1 cas Eusebio CP et al, J Braz Nephrology 2019

Hypothèses étiologiques

- **Sténose ou thrombose veineuses ou artérielle**

Pour: Régression après levée d'obstacle

Contre: pas systématiquement présente, HNR pas uniquement dans la TH

- **Facteurs de thrombophilie non identifié avant la greffe ?**

Pour : pas d'étude disponible

Contre : Peu de récurrence en cas de greffe pour HNR

Inhibiteurs des purines = Azathioprine, MPA

- Pour
- Cas de
- Susceptibilité
- majorant
- Analogues
- et métaboliques
- Lien
- endothélial
- AMPc
- Toutes

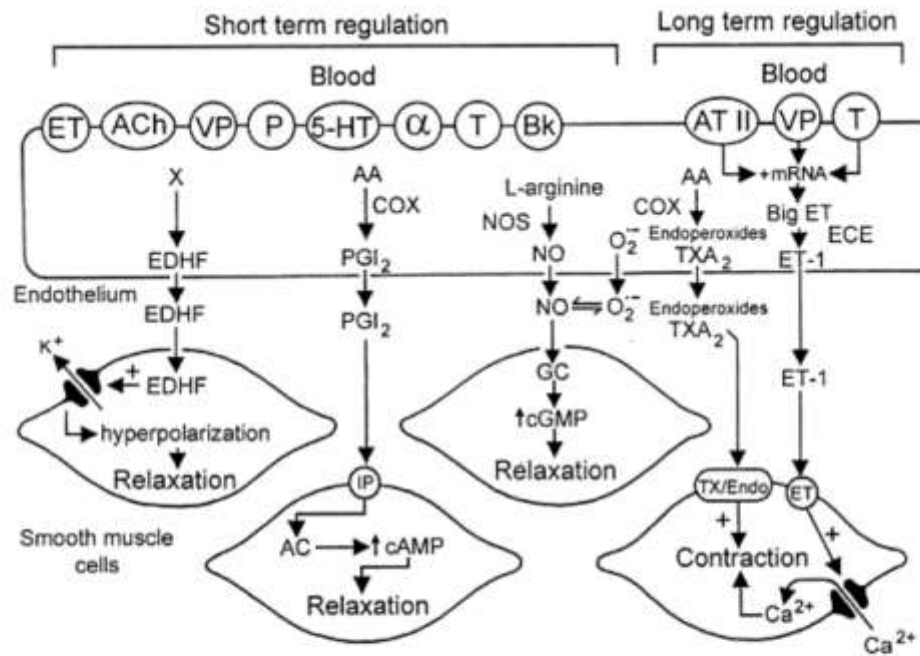


Figure 10 : Régulation de la vasomotricité par l'endothélium³⁶

Abréviations : AA=acide arachidonique ; ACh=acétylcholine; ATII=angiotensine II; BK=bradykinine; ECE=endothelin converting enzyme; O₂⁻= anions superoxydes; P=purines; T=thrombine; VP=vasopressine; 5-HT=5-hydroxytryptamine (sérotonine); α=alpha-adrénériques ; AC=adenylate cyclase ; GC=guanylate cyclase

; n'en ont
 à distance
 régression
 aggravation

□ **Ag HLA de classe II**, 39 HNR non greffées en Inde

Table 2.

Percent phenotype frequencies of HLA-DR antigens in NCPF patients and controls.

HLA specificity	Controls N=134	Patients N=39	X ²	P value	RR
DR1	14.1	2.5	2.93	NS	0.1
DR2*	47.0	15.3	11.32	P <0.001	0.2
DR3*	26.1	71.7	25.28	P <0.0001	7.2
DR4	26.1	30.7	0.13	NS	1.2
DR5	23.1	7.6	3.63	NS	0.2
DRw6	17.9	17.9	0.53	NS	1.0
DR7	22.3	23.0	0.01	NS	1.0
DRw8	0.7	0.0	0.43	NS	0.0
DRw9	2.9	2.5	0.16	NS	0.8

*Pc significant for these antigens.

Hypothèse immunologique?

Rejet humoral

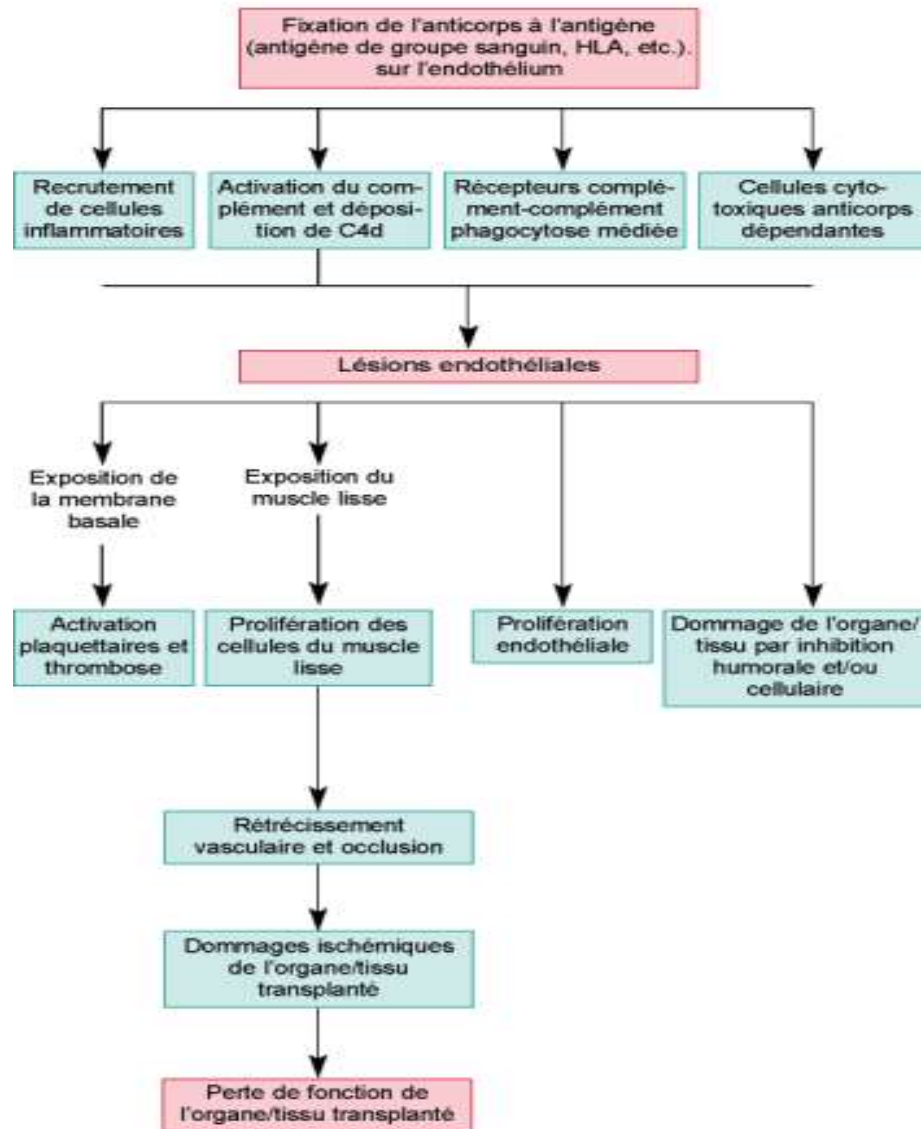
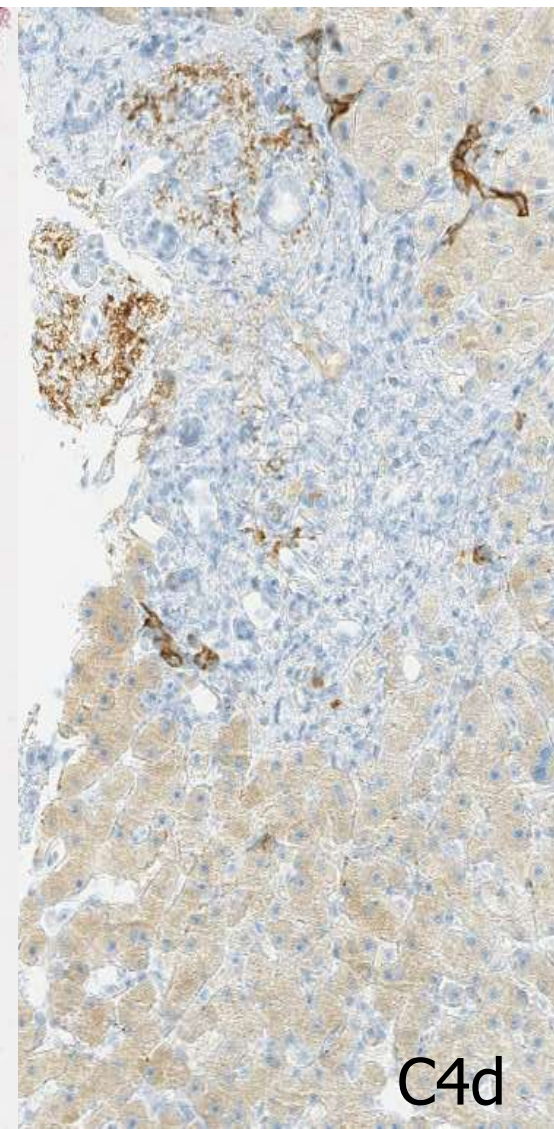
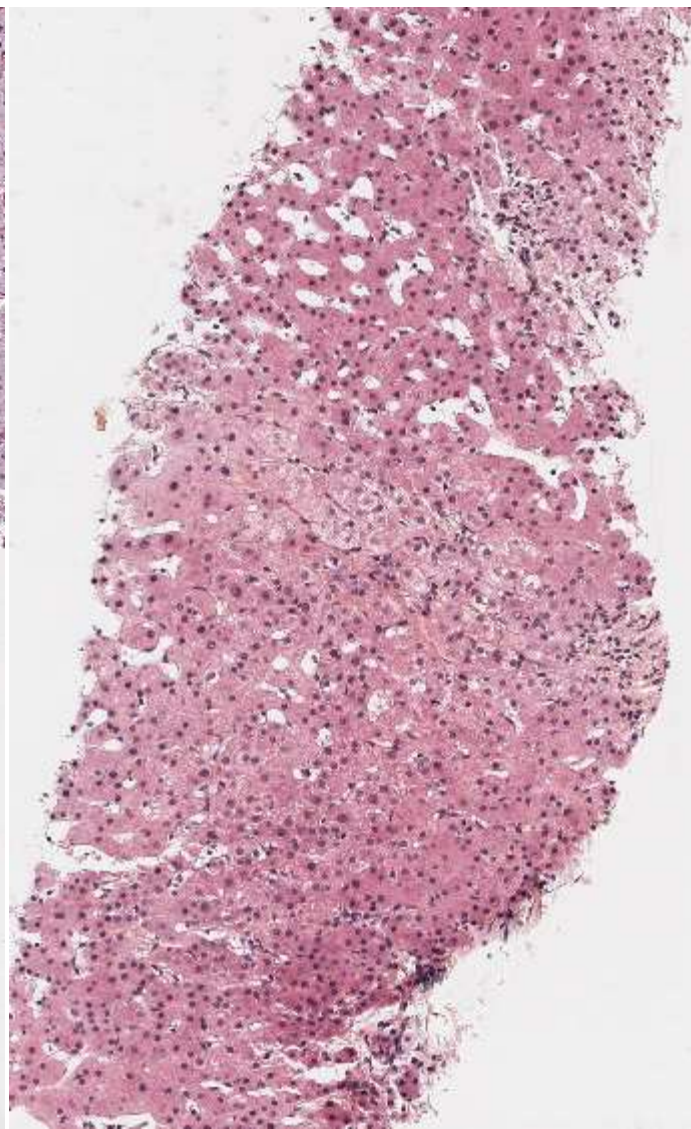
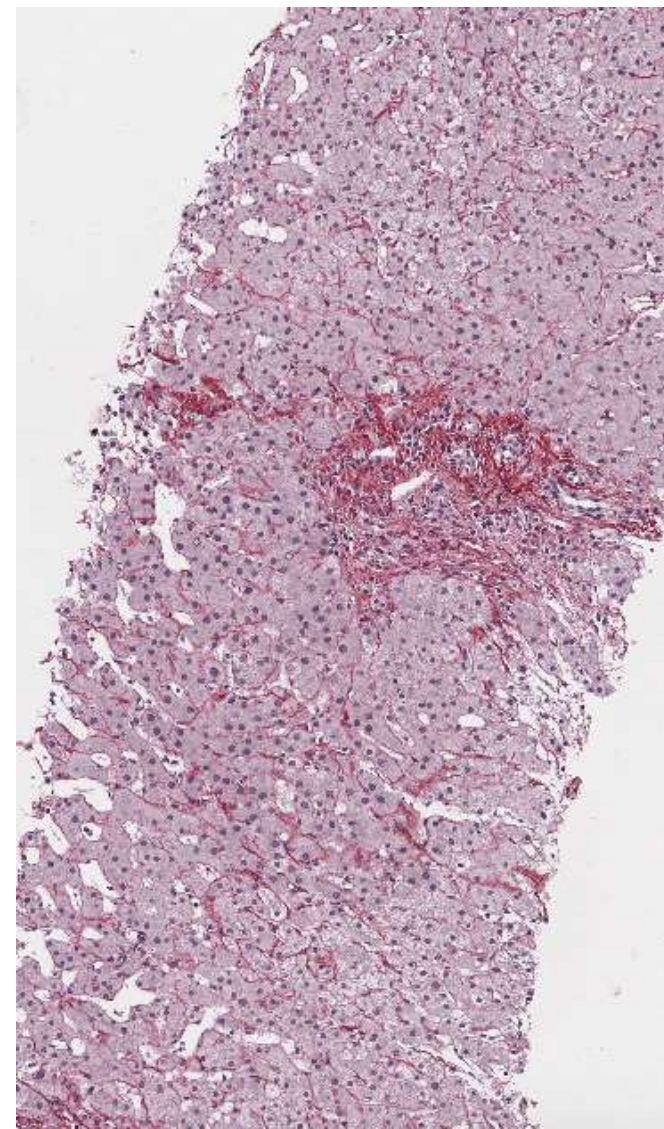


Figure 1. Rejet médié par les anticorps (antibody mediated rejection : ARM)

Hypothèse immunologique?

2012 TH (VHC), 2014 A2F2 (TTT antiVHC), 2016 HTP



□ **Rejet Humoral**

▪ **Pour :**

DSA spécifiques des Ag du donneur préformés
ou de novo responsable de lésions endothéliales

▪ **Contre :**

Rare

DSA ne se dirigent pas contre un autre organe que le greffon, or HNR observée dans greffe de rein et moelle

- Rechercher une cause vasculaire mécanique en TH
- Modifier l'immunosuppression? Raisonnable si AZA, MPA
- Plus de perte de greffon si avant 4 ans
- Bilan de thrombophilie?
- Prévention et traitement des complications de l'HTP (Baveno VI)

- Peu de données dans la littérature
- L'HNR post transplantation est rare
- Prévalence sous estimée?
- L'HNR *de novo* peut survenir rapidement ou à distance d'une greffe de foie, de rein et de moelle.
- Une HTP symptomatique est possible, mais elle peut rester asymptomatique.
- Son origine semble multifactorielle

Recueil national des MVPS chez les greffés rénaux,
en collaboration avec les néphrologues

Etude de l'incidence et de la prévalence

Etude des caractéristiques

Etudes des facteurs étiologiques

Etude des facteurs pronostiques