

Phénotype hémochromatose néonatale :

Quelles sont les maladies concernées ?
Quelle approche diagnostique à partir des caractéristiques histologiques du foie et de la surcharge en fer ?

Béatrice NADAUD, interne en Anatomie Pathologique
Dr Sophie COLLARDEAU-FRACHON, MCU-PH, Centre de Pathologie Est, HFME



Hôpitaux de Lyon



Université Claude Bernard



Lyon 1

Objectifs

Face à un phénotype HN:

- Recenser les pathologies avec un phénotype HN
- Recherche d'autres critères diagnostiques
- Orienter vers une cause allo-immune versus non allo-immune
- Stratégie diagnostique
- Traitement adapté :
 - IgIV : traitement coûteux et non dénué de risques

Matériel et méthodes

Etude rétrospective multicentrique sur 15 ans

- relecture des dossiers + lames disponibles

1. Maladies avec une surcharge en fer hépatique :

- aspect (homogène ou hétérogène)
- épithéliale et/ou macrophagique ?
- intensité
- influence des lésions hépatiques

=> Coloration de Perls sur lames de foie

Matériels et méthodes

2. Maladies avec surcharge en fer extrahépatique

- épithéliale et/ou macrophagique ?
- organes concernés
- influence de l'âge
- influence des lésions hépatiques et de la surcharge en fer hépatique

=> Coloration de fer pancréas, thyroïde rein, GSA, rate, ganglions

Matériels et méthodes

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?

- fibrose
- nécrose
- atteinte des canaux
- atteinte des hépatocytes
- toutes autres anomalies

=> Relecture des lames (HES et coloration fibrose)

Matériels et méthodes

4. Autres anomalies ou lésions macroscopiques et microscopiques importantes à rechercher

=>Relecture

des dossiers

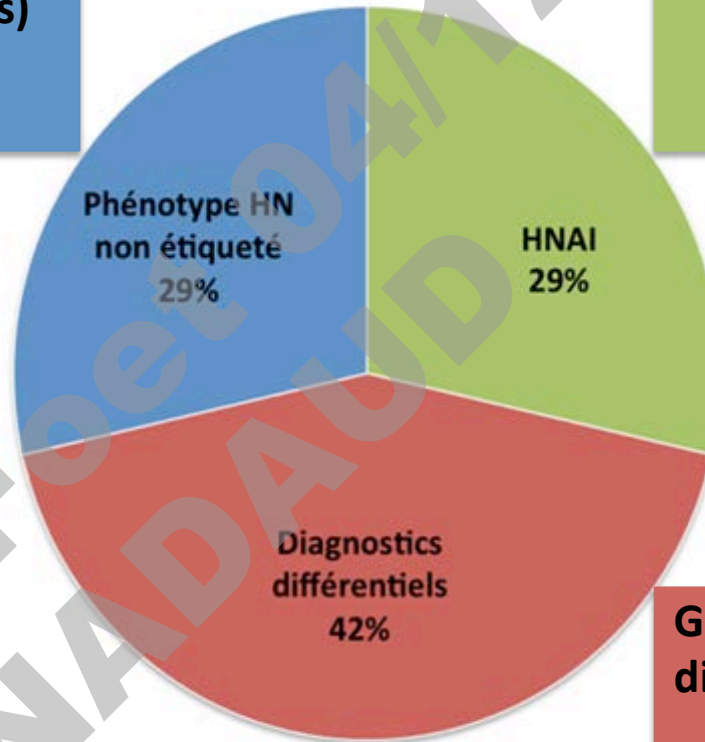
+ toutes les lames disponibles

Résultats

1. Maladies avec une surcharge en fer hépatique :

32 cas avec un phénotype HN :
6 Fœtus (22SA-39SA)
26 Nnés âgés (1j - 2mois)
Dont 24 autopsies

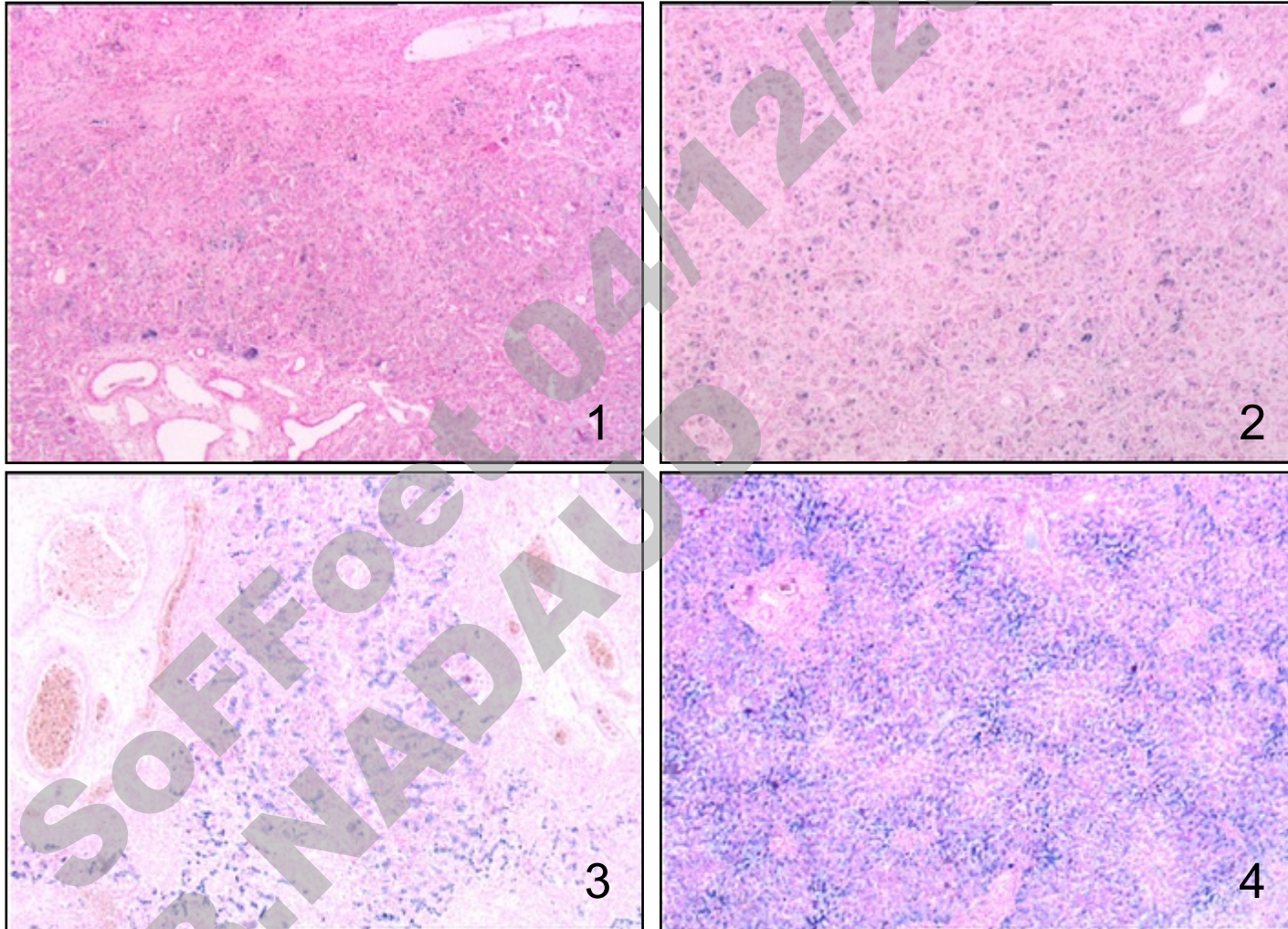
Groupe HNAI : 32 cas
10 Fœtus (27SA-40SA)
22 Nnés âgés (1j - 2mois)
Dont 23 autopsies



Groupe Diagnostics différentiels: 48 cas
14 Fœtus (17SA - 36SA)
34 Nnés âgés (1j - 1an)
Dont 37 autopsies

Résultats

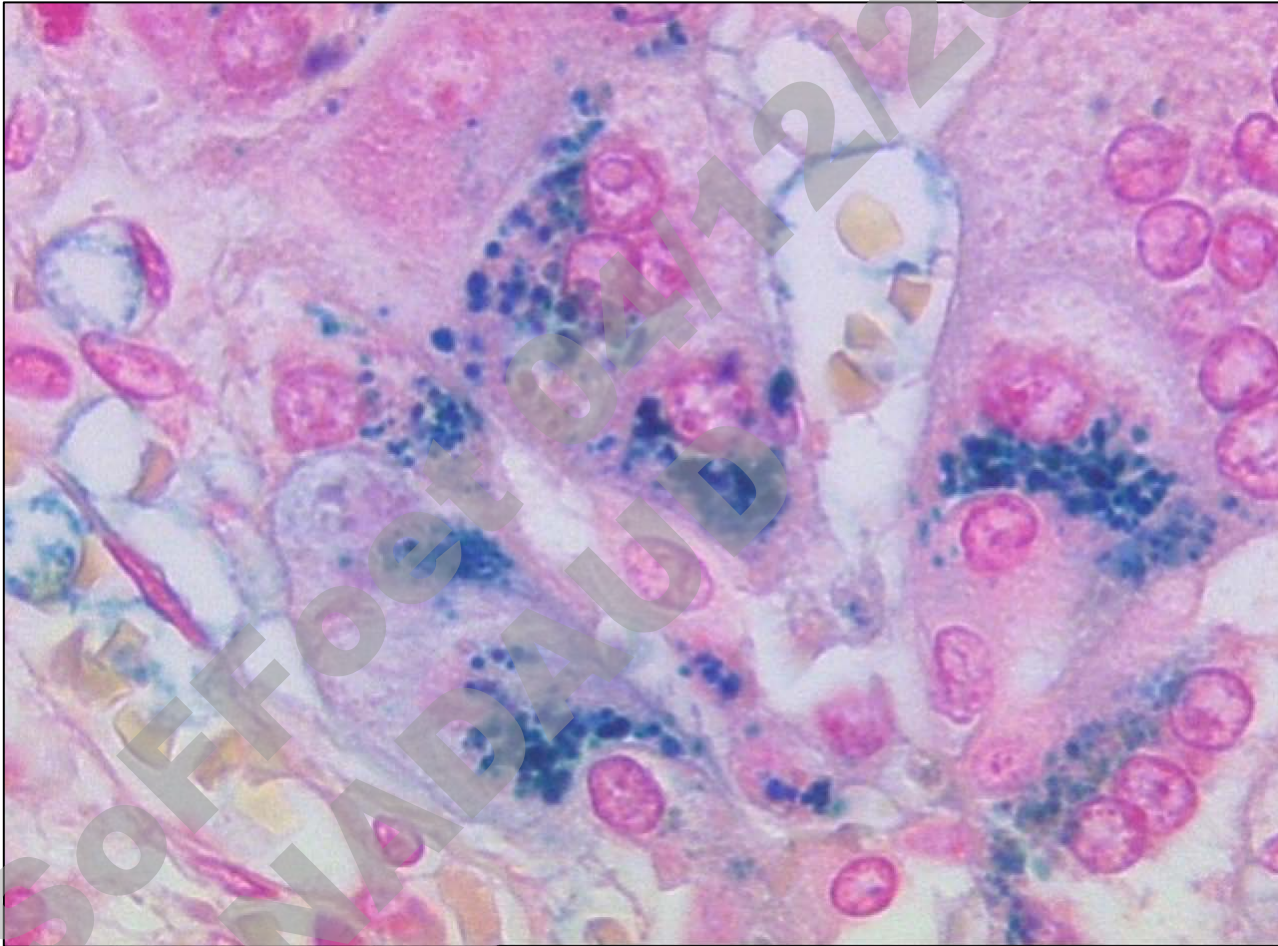
1. Maladies avec une surcharge en fer hépatique : HNAI



Surcharge en fer variable

Résultats

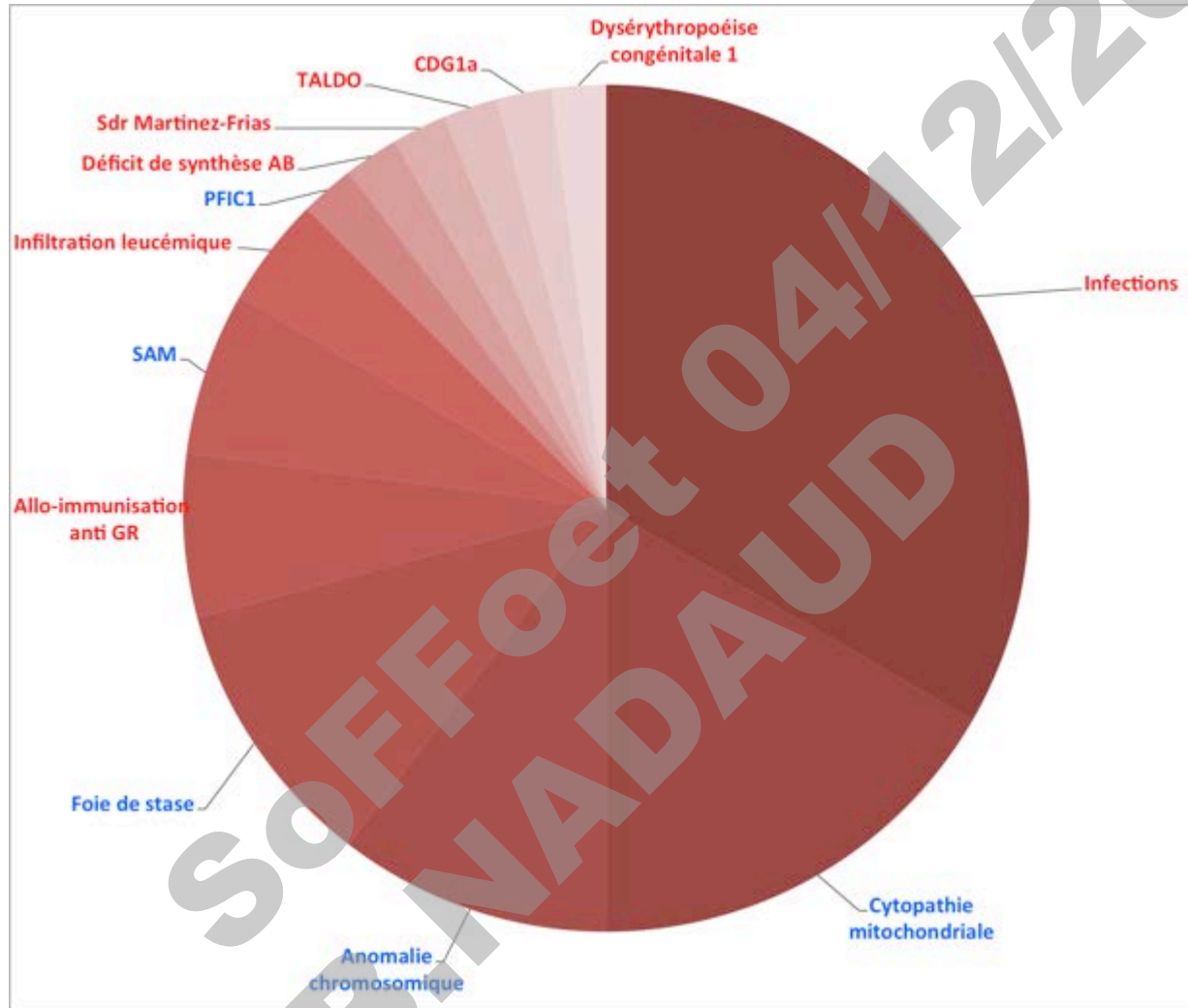
1. Maladies avec une surcharge en fer hépatique : HNAI



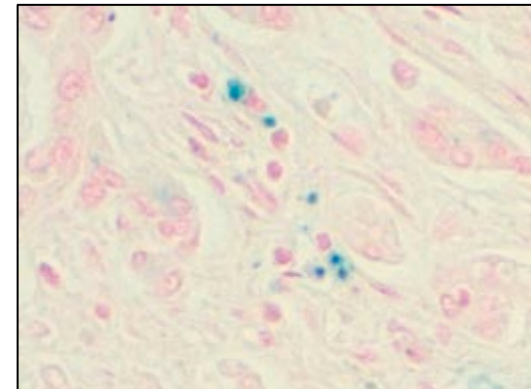
Surcharge épithéliale ou à prédominance épithéliale

Résultats

1. Maladies avec une surcharge en fer hépatique : Diagnostics différentiels

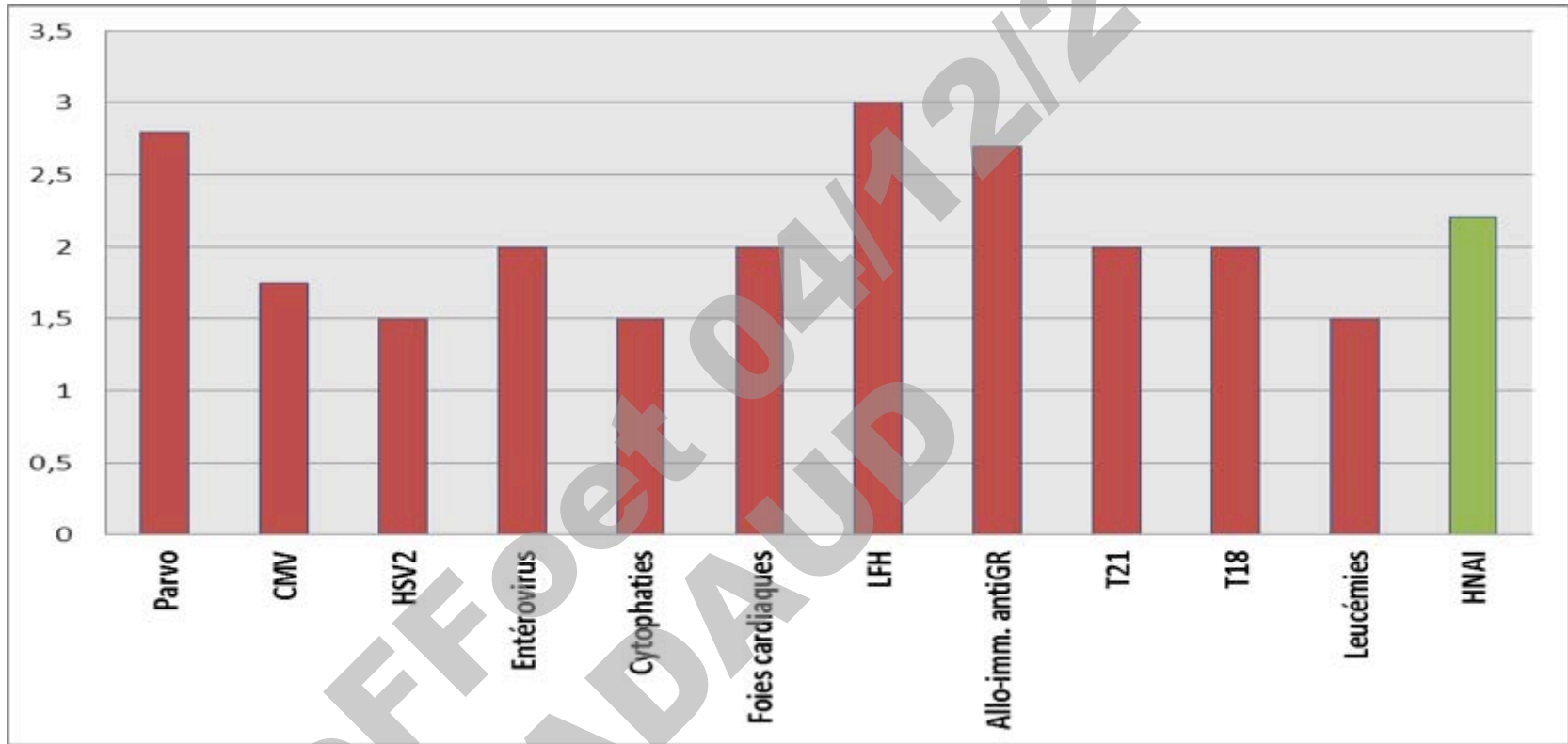


Epithéliale
Macrophagique ou
variable



Résultats

1. Maladies avec une surcharge en fer hépatique : intensité



Score de Perls n'est pas discriminant

(HNAI 2,1 vs Diagnostics différentiels 2,4)

Absence d'influence de l'âge

Résultats

2. Maladies avec une surcharge en fer extrahépatique :

- Absence de surcharge en fer extrahépatique
 - 8,7% HNAI (2 F les plus jeunes)
 - 24,3% Diagnostics différentiels

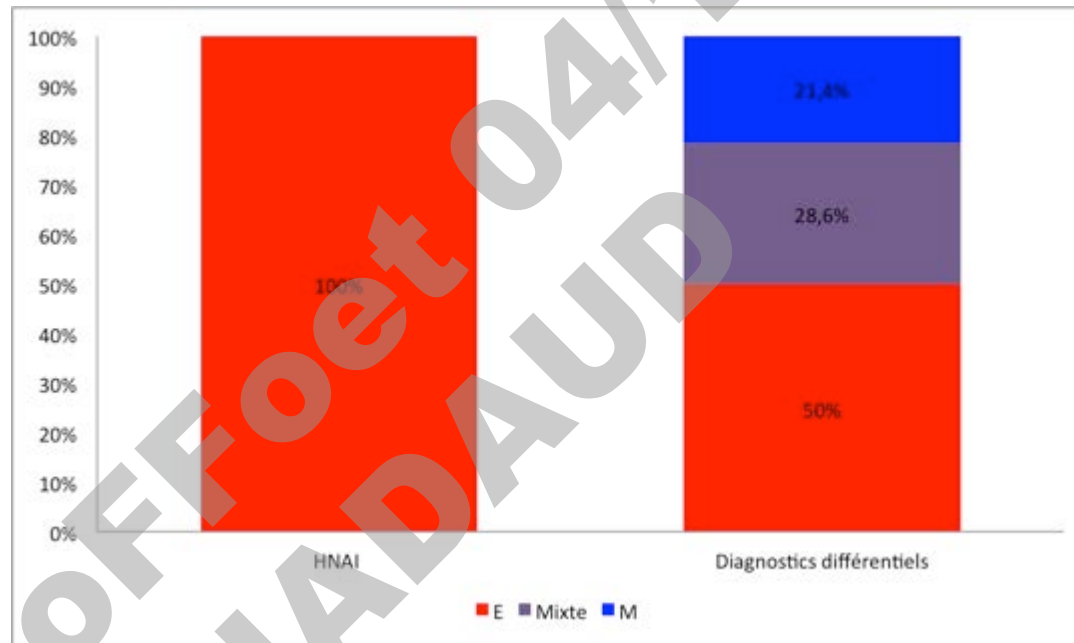
**L'absence de surcharge en fer extrahépatique
ne remet pas en cause le diagnostic d'HNAI**

Résultats

2. Maladies avec une surcharge en fer extrahépatique : épithéliale et/ou macrophagique ?

Présence d'une surcharge en fer dans

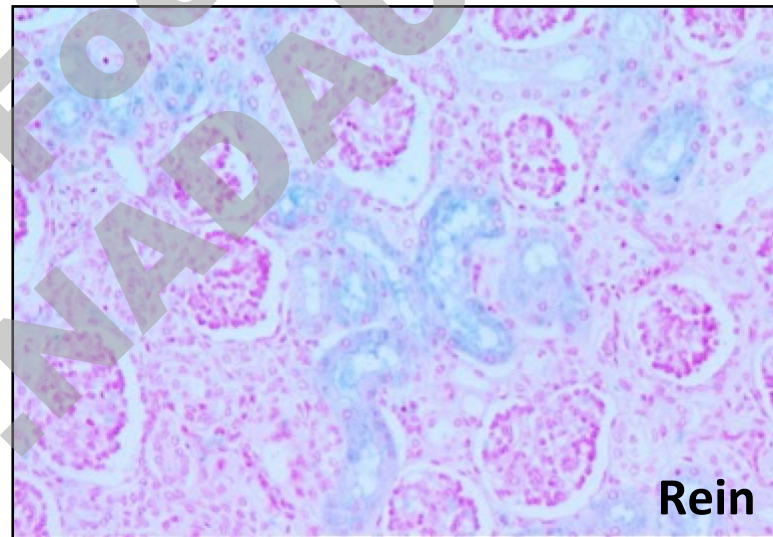
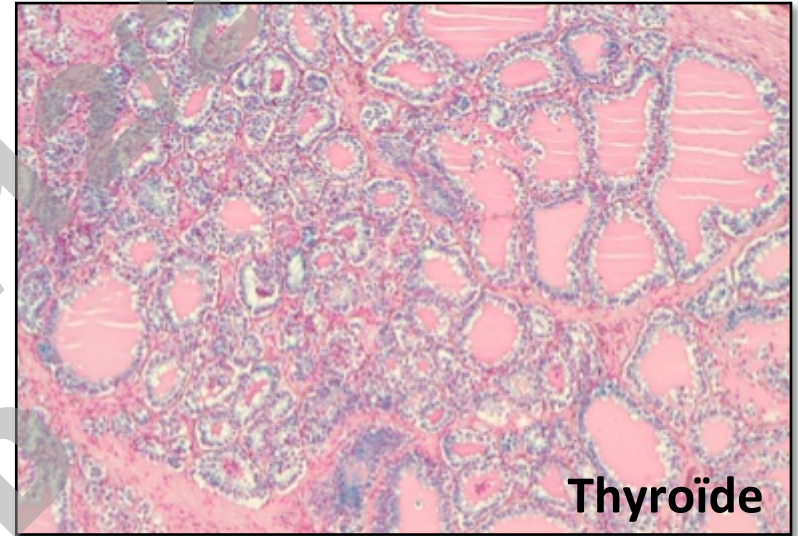
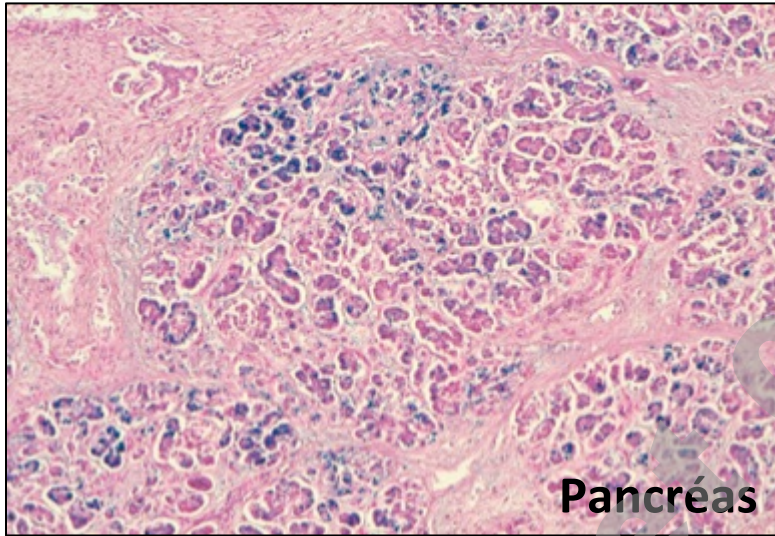
- 91,3% HNAI (dès 29 SA)
- 75,5% diagnostics différentiels (dès 17 SA)



Contre le diagnostic d'HNAI:
marquage macrophagique rate, ganglions, MO
Coloration de Perls systématique au niveau de ces organes

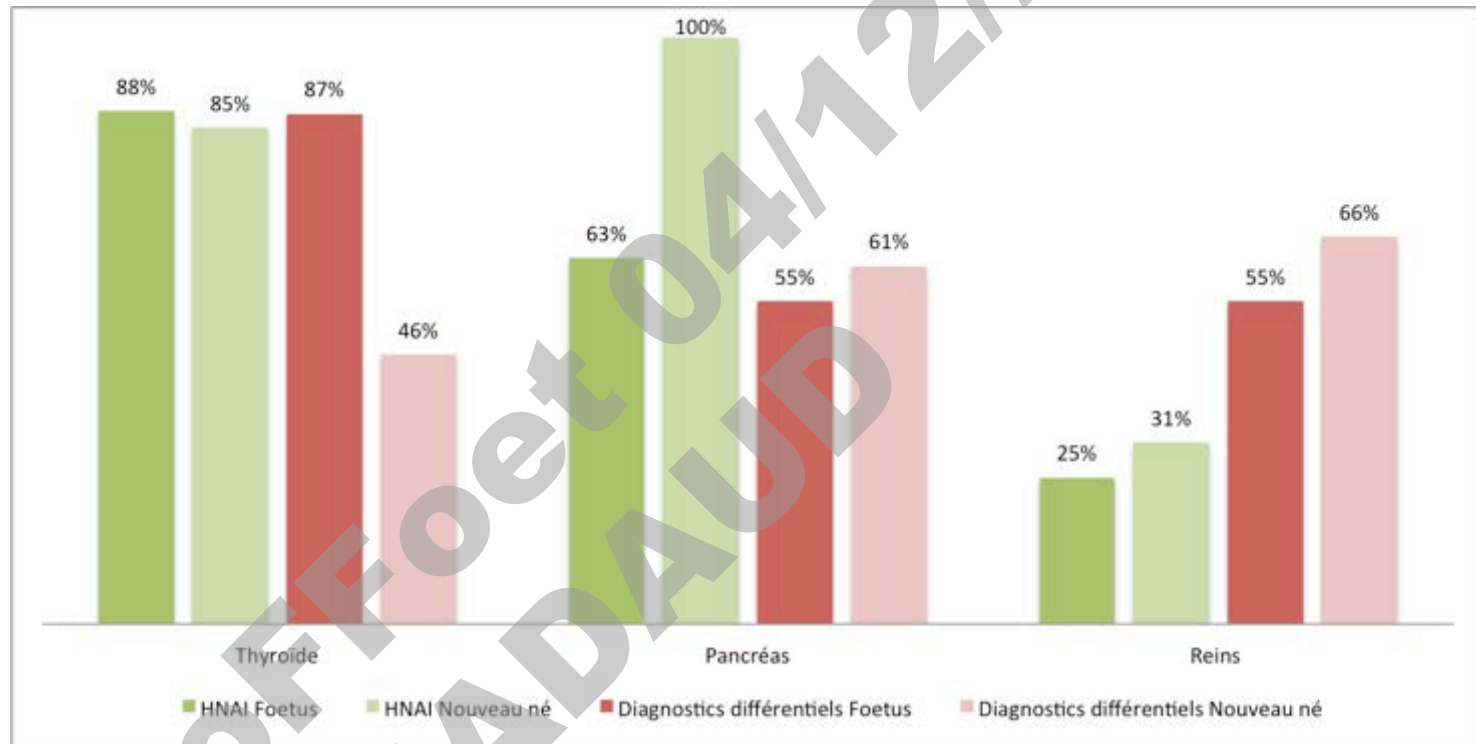
Résultats

2. Maladies avec une surcharge en fer extrahépatique : organes atteints ?



Résultats

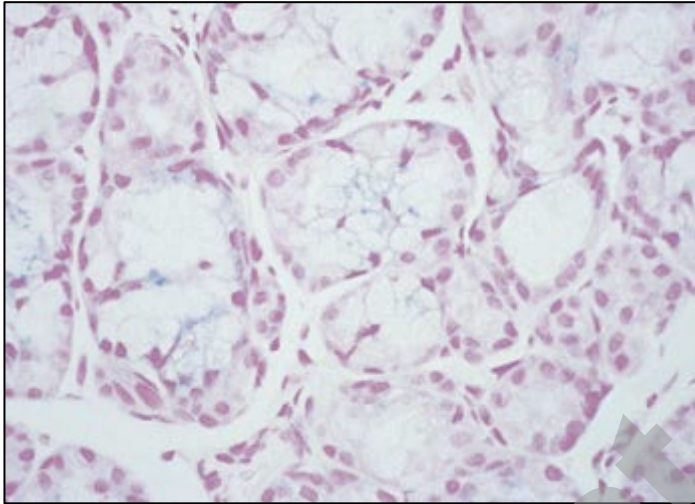
2. Maladies avec une surcharge en fer extrahépatique : organes atteints ?



Contre le diagnostic d'HNAI:
absence de marquage du pancréas chez un nné
Coloration de Perls systématique au niveau de ces organes

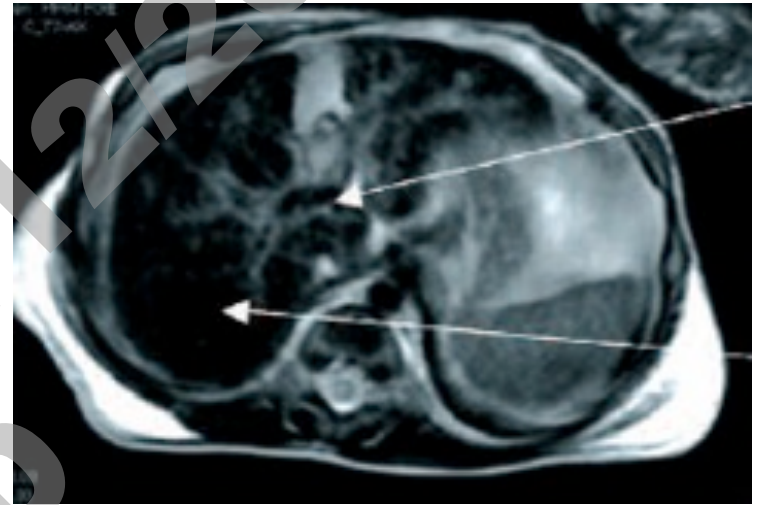
Résultats

2. Maladies avec une surcharge en fer extrahépatique : - organes atteints ?



GSA

- HNAI (30%)
- Diagnostics différentiels :
infections à HSV2,
cytopathie mitochondriale



IRM pancréatique

50% de FN dans les deux groupes

**Le diagnostic d'HNAI ne peut pas reposer
sur IRM pancréatique
et/ou BGSA**

Résultats

2. Maladies avec une surcharge en fer extrahépatique : influence de l'atteinte du parenchyme / surcharge en fer hépatique

	Atteinte hépatique sévère	
	HNAI	Diag dif
	15	12
Nb de cas présentant une surcharge extra épithéliale	14	6
Total	93%	50%*

**50% en considérant une surcharge extrahépatique épithéliale ou mixte ; 66% si on considère en plus la surcharge extrahépatique macrophagique*

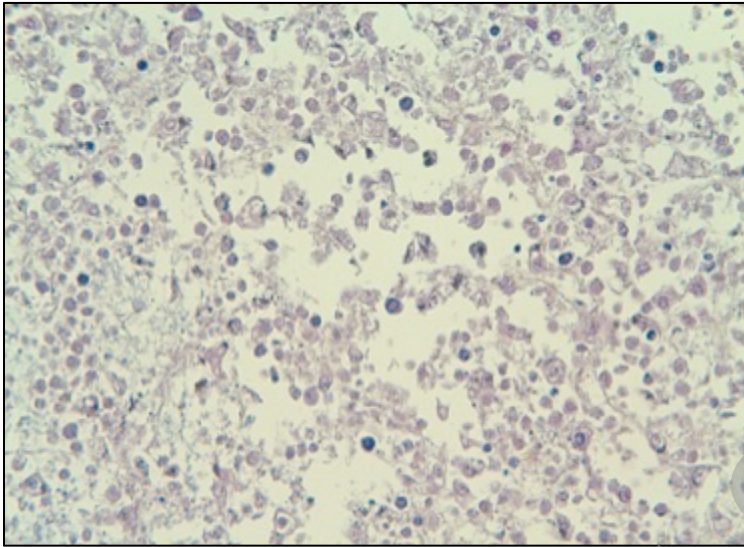
	Hémosidérose hépatique			
	Perls foie ≥ 3		Perls foie ≤ 2	
	HNAI	Diag dif	HNAI	Diag dif
	6 cas	14 cas	17 cas	22 cas
Nb de cas présentant une surcharge extra épithéliale	5	9	16	17
Total	83%	64%	94%	77%*

** 77% si on considère surcharge épithéliale et macrophagique, mais 59% si on considère que la surcharge épithéliale*

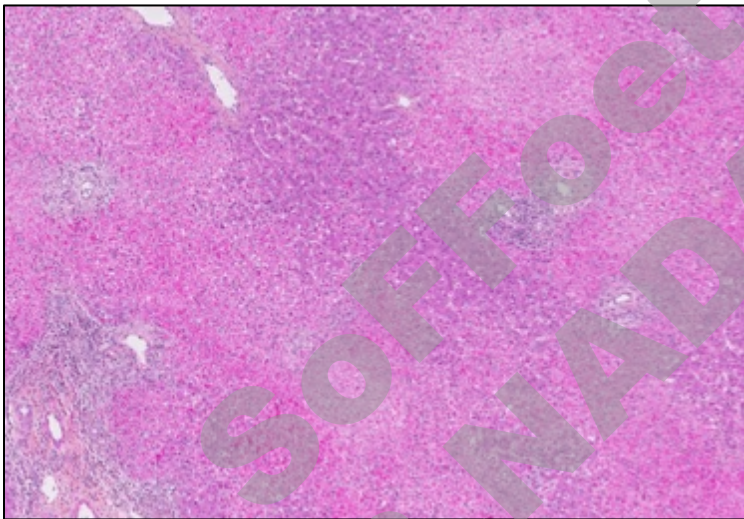
Influence de l'atteinte du parenchyme hépatique

Résultats

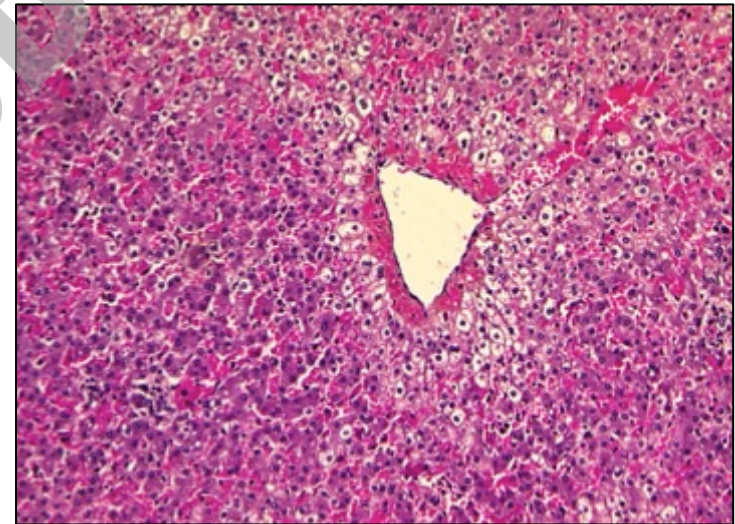
3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?



Nécrose **panlobulaire massive**
HNAI (foetus)
infections à parvovirus B19
Déficit en transaldolase



Nécrose **multifocale**, en carte de géographie: HSV



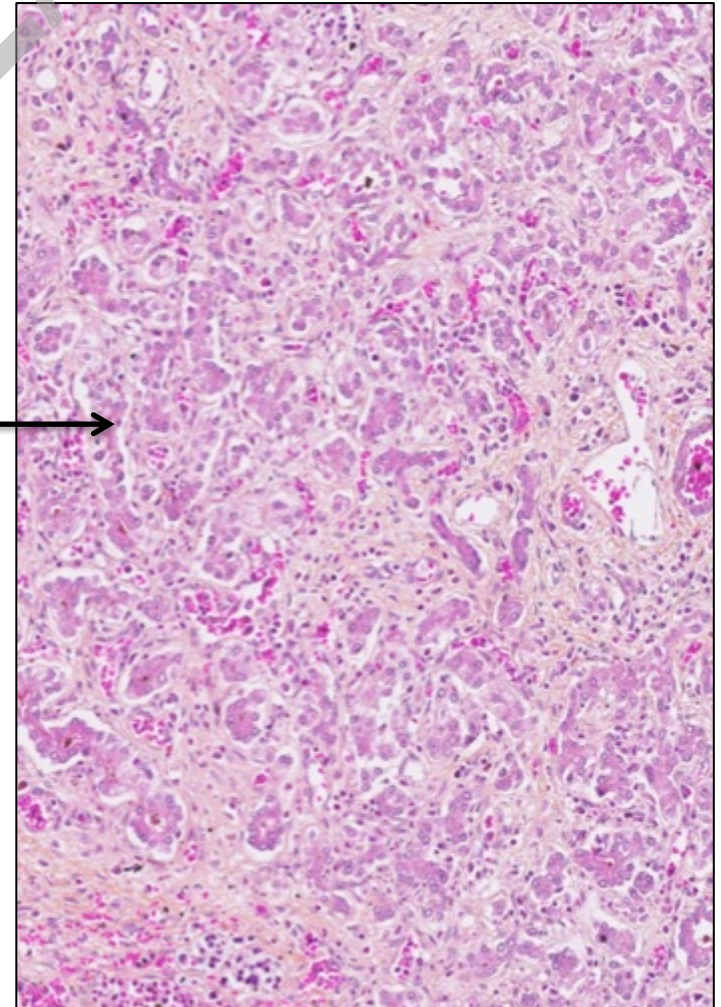
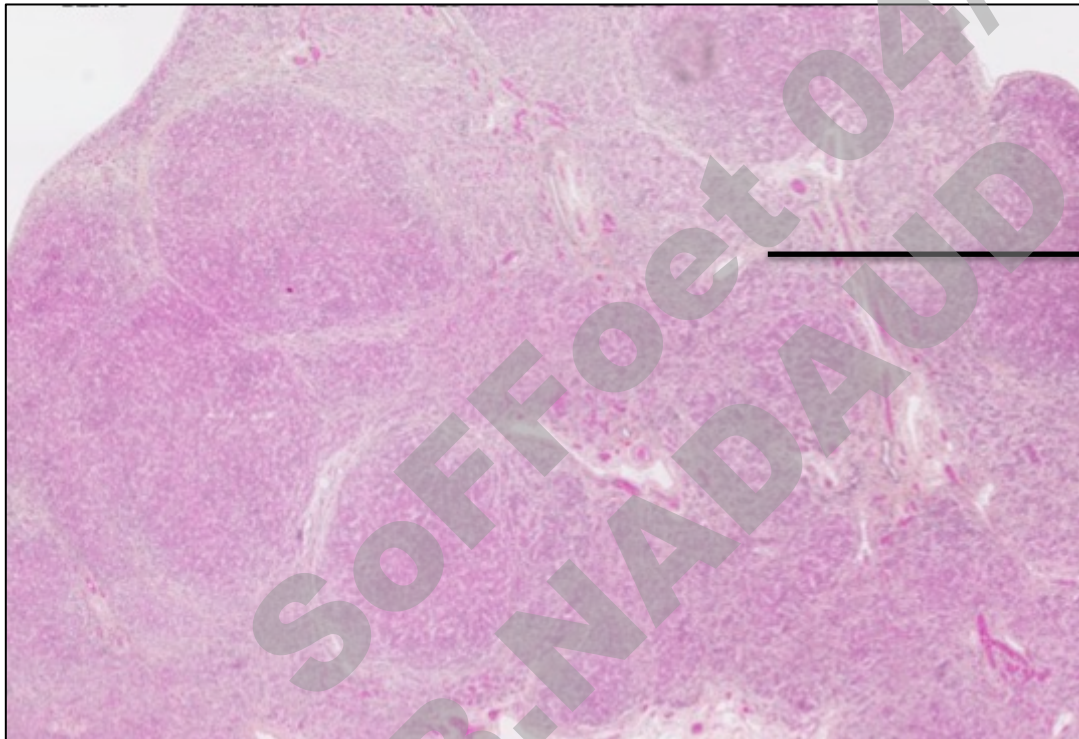
Nécrose **ischémique et hémorragique** :
foie de stase

Résultats

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?

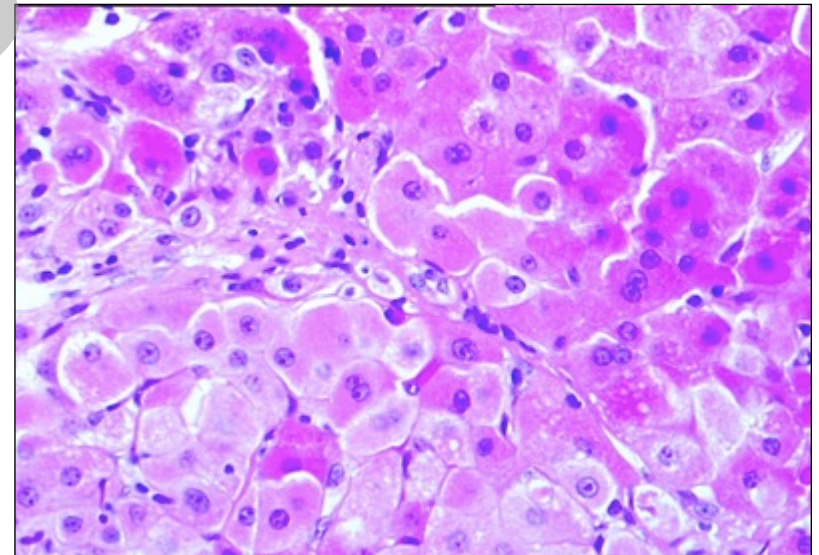
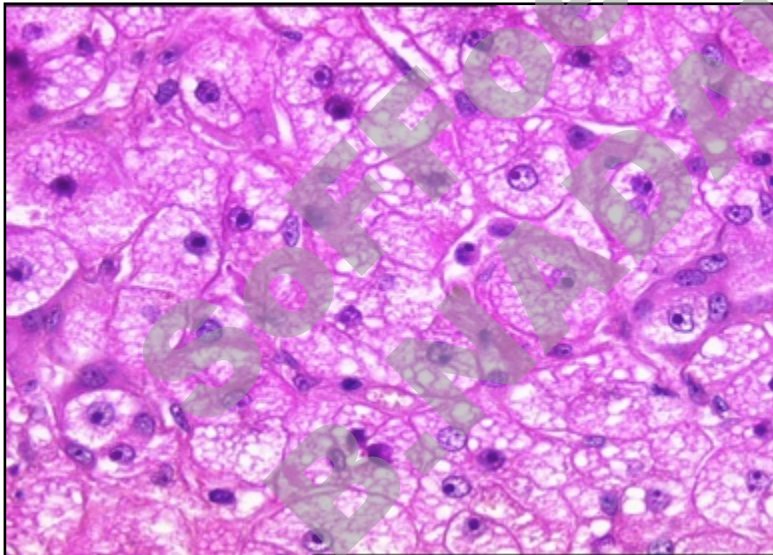
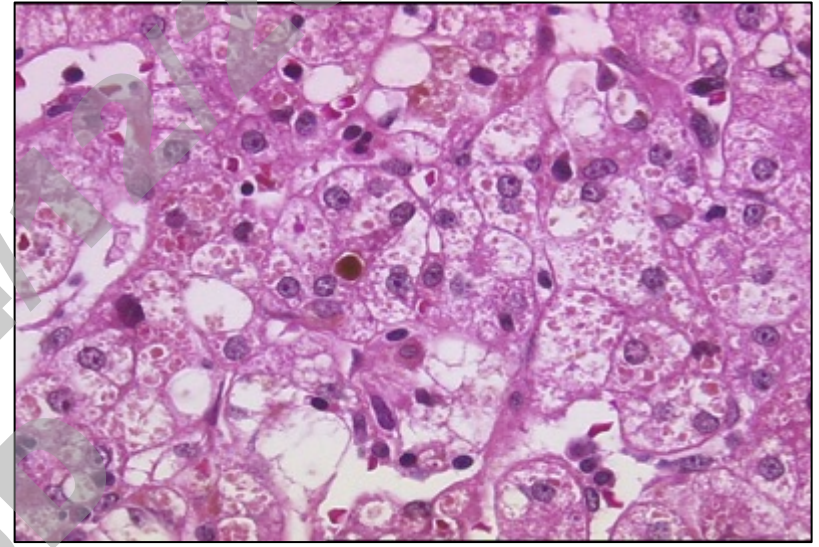
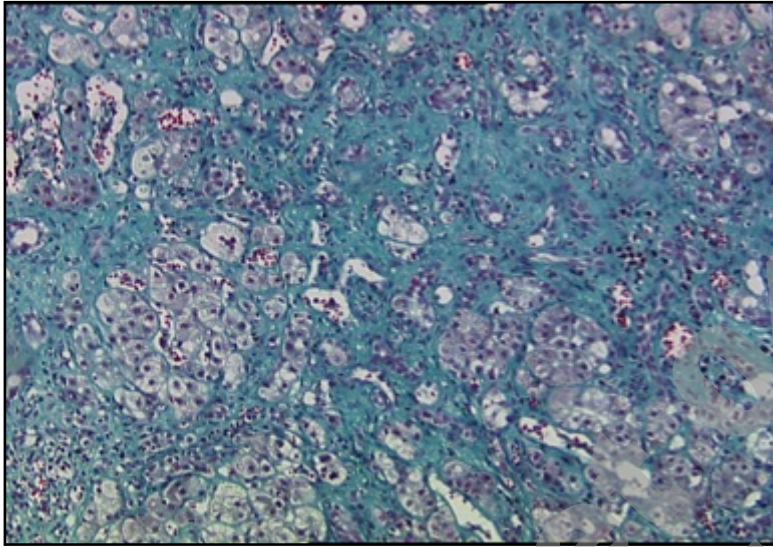
Pathologie avec une **fibrose disséquante** + présence focale de nodules

- HNAI
- Cytopathie mitochondriale (*DGUOK*)
- Lymphohistiocytose familiale (LHF)



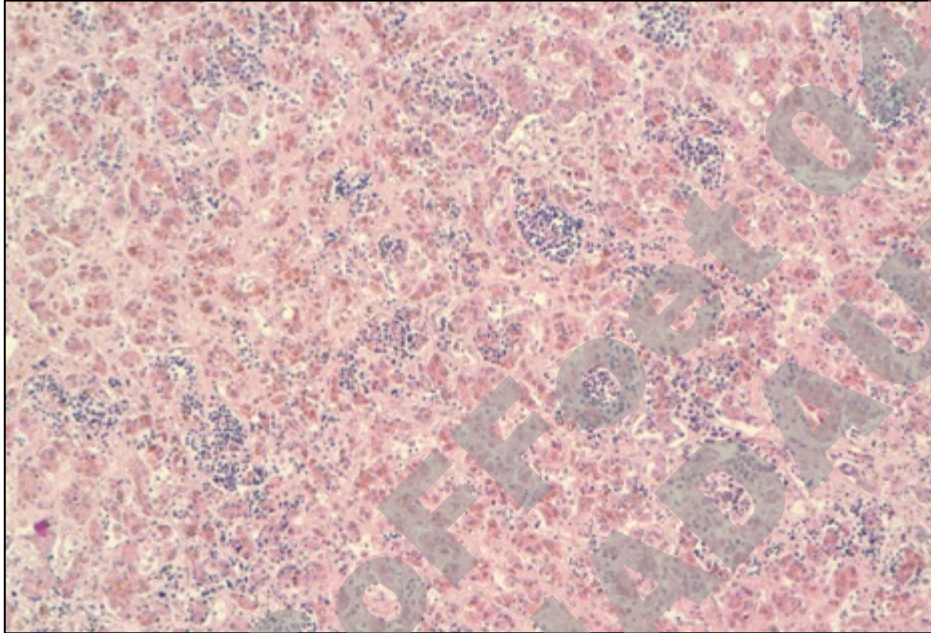
Résultats

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques? Cytopathie mitochondriale (*DGUOK*)

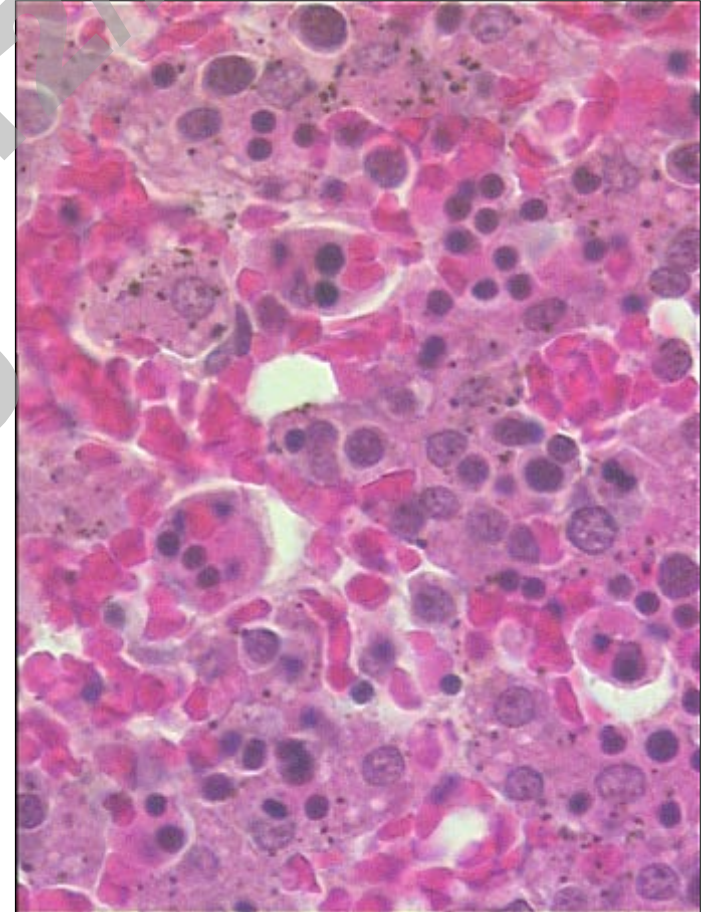


Résultats

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques? Lymphohistiocytose familiale (LHF)



Macrophages activés dans les sinusoides hépatiques



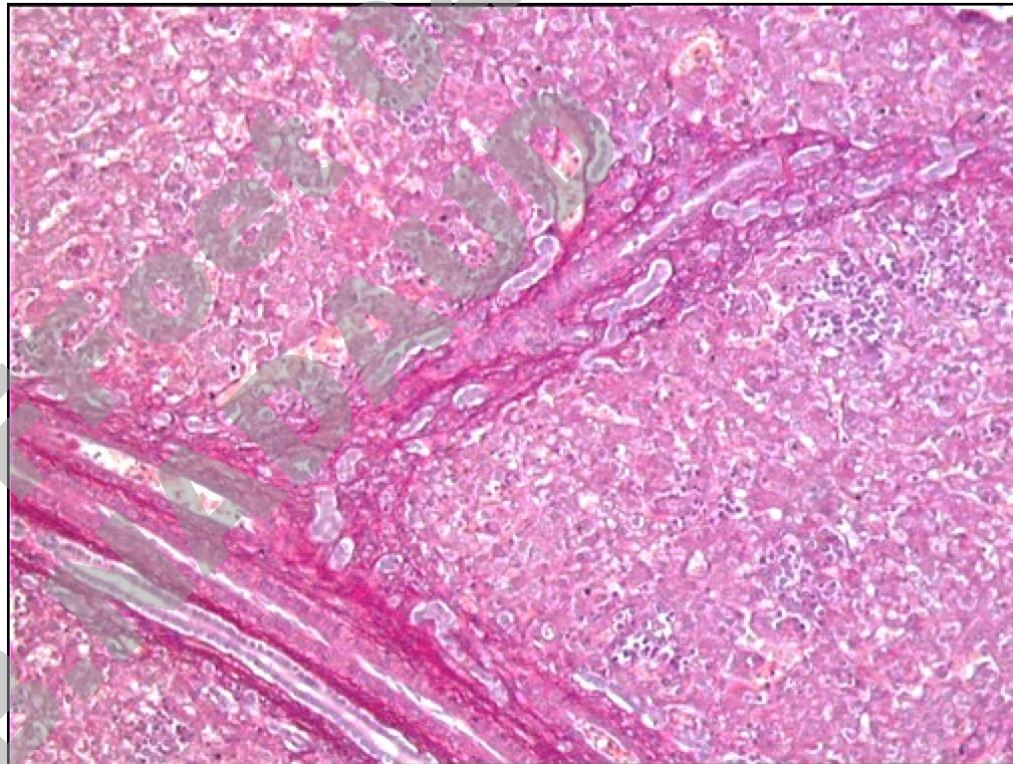
Hémophagocytose et emperipolèse

Résultats

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?

Pathologies avec une **fibrose portale, prolifération cholangiolaire SANS cholangite:**

- Cholestase néonatale (PFIC1 et déficit de synthèse en AB)
- Cytopathies mitochondriales (SAUF *DGUOK*)
- CDG1a

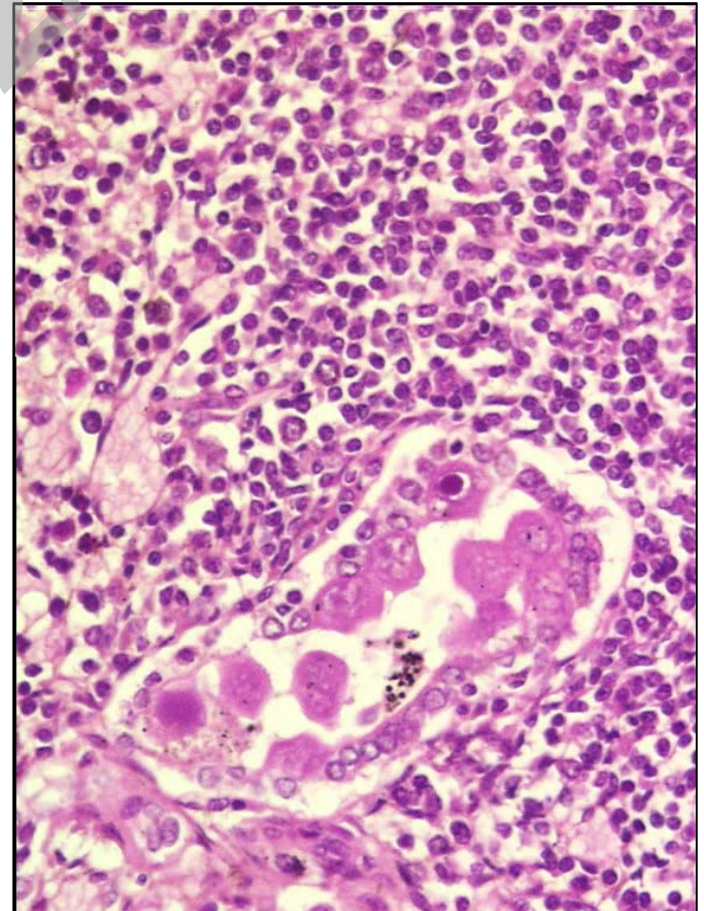
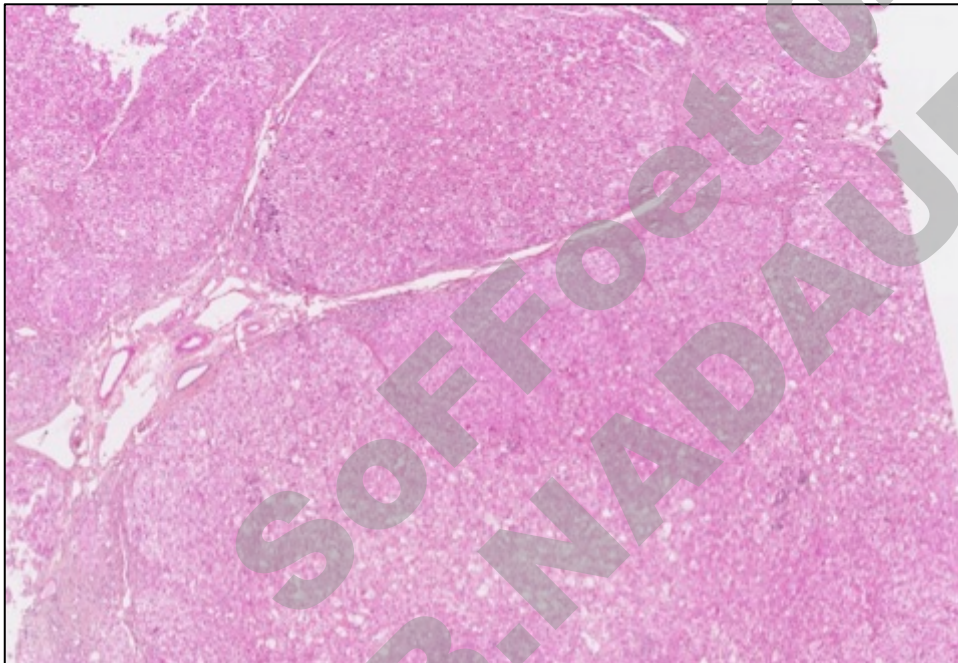


Résultats

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?

Pathologie avec une **fibrose portale, prolifération cholangiolaire**
AVEC cholangite:

- Infections à CMV, *E. Coli*
- Sdr de Martinez-Frias



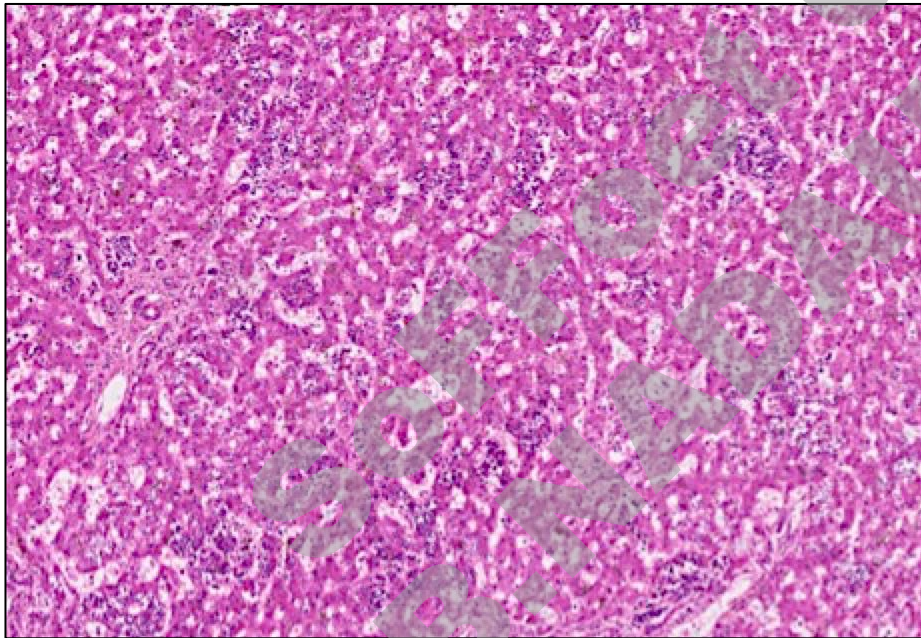
Inclusions nucléaires à CMV

Résultats

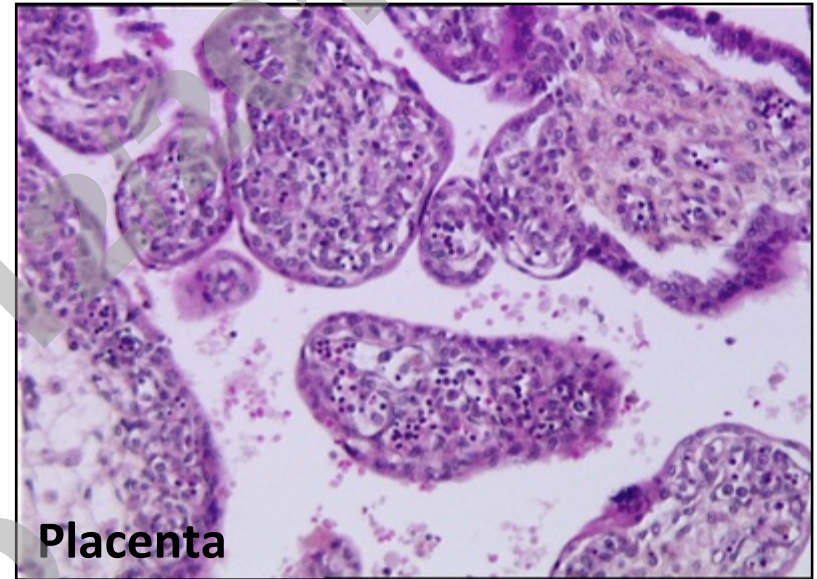
3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?

Hématopoïèse +++

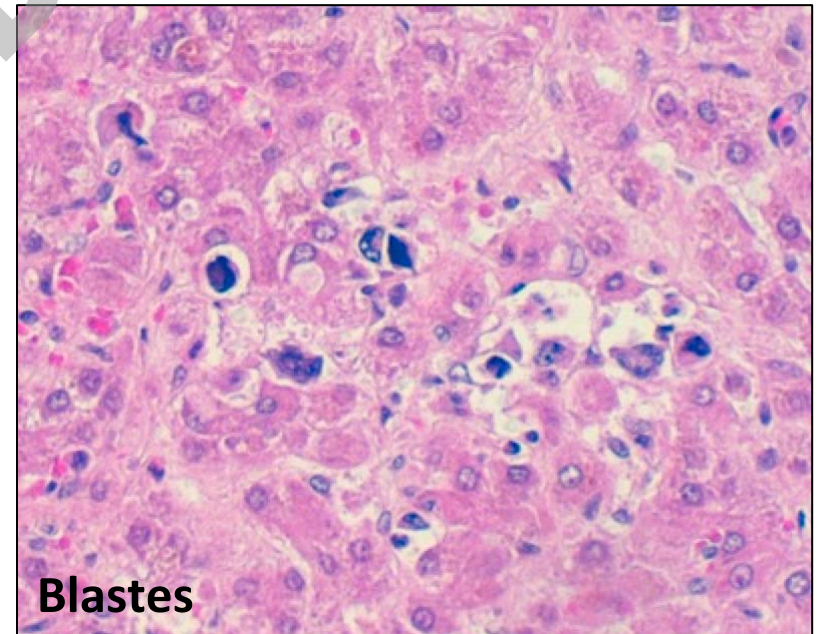
- Anémies
 - Allo-immunisations anti-GR
 - Dysérythropoïèse congénitale I
- Infiltrations leucémiques



Hématopoïèse hépatique



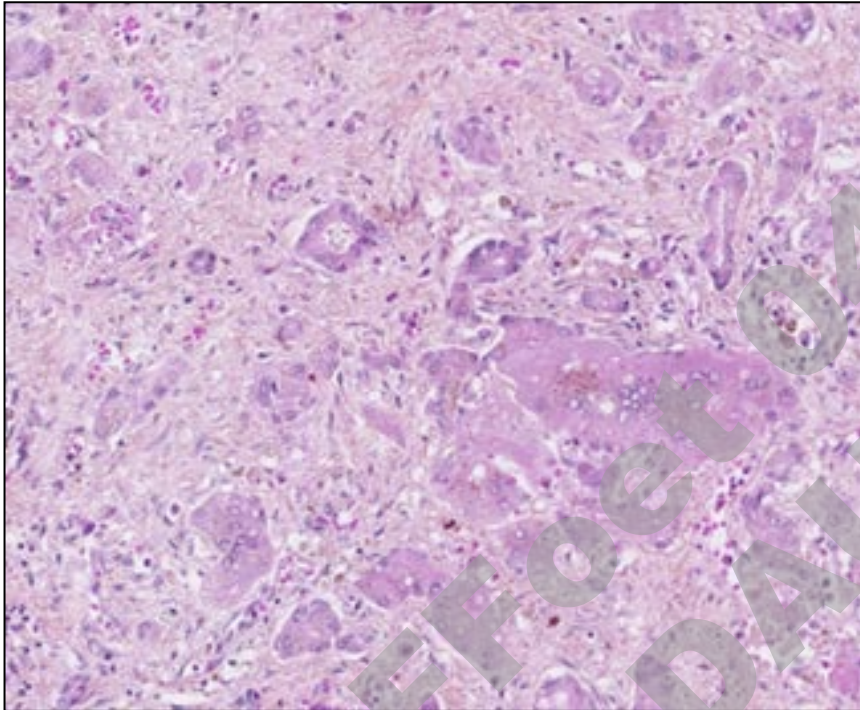
Placenta



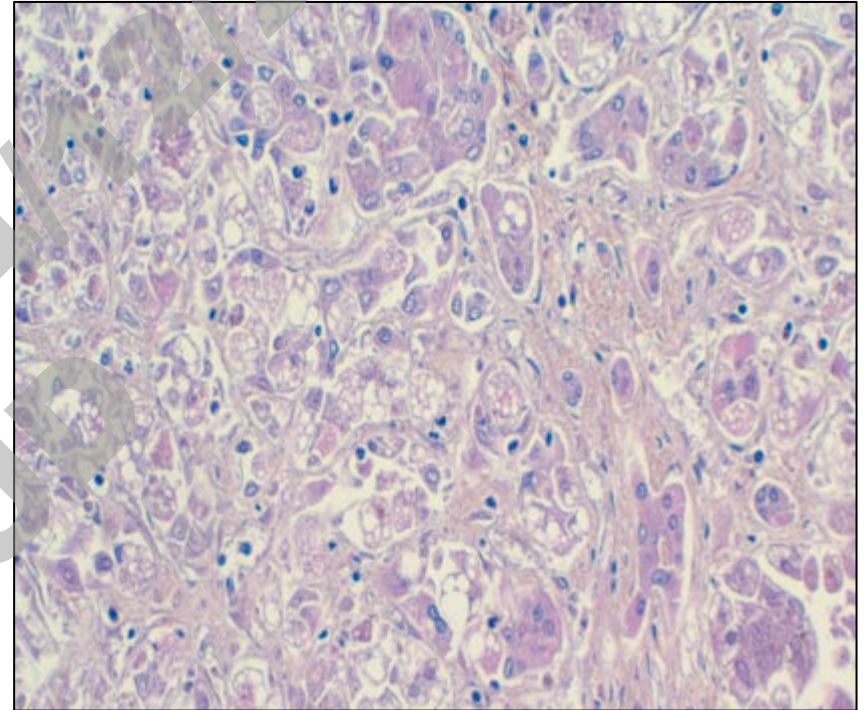
Blastes

Résultats

3. Lésions histologiques hépatiques spécifiques?



**Cellules géantes et
Formations pseudo-acineuses**

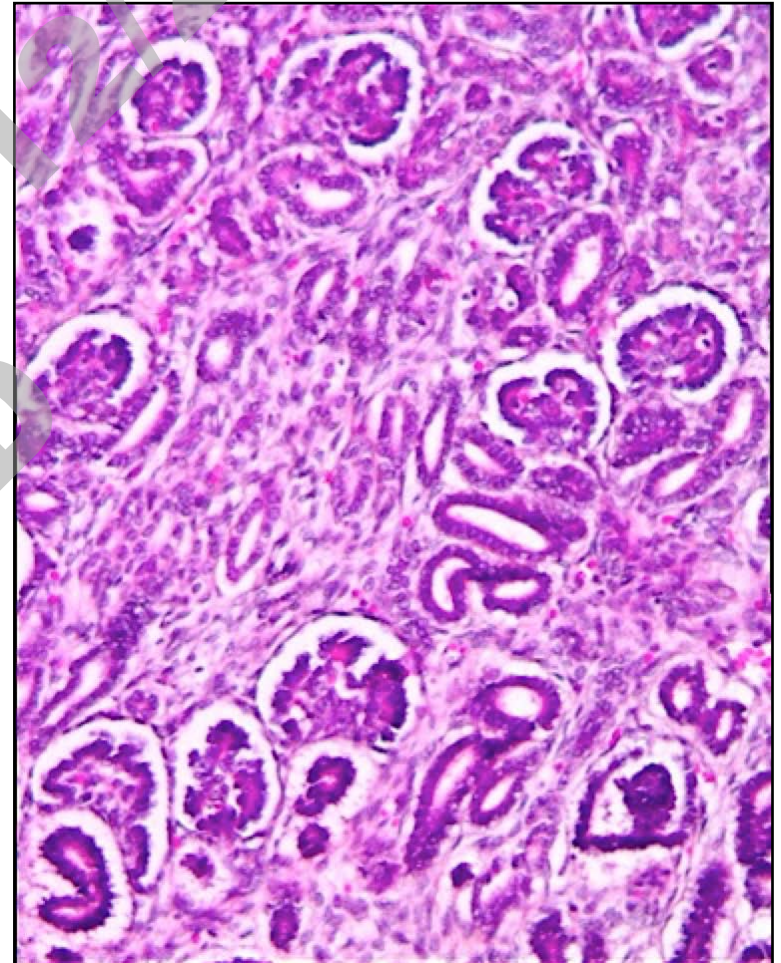


**Stéatose
Cytopathies mitochondriales**

Résultats

4. Autres anomalies ou lésions macroscopiques et microscopiques importantes à rechercher

- **Non en faveur d'une HNAI:**
 - 1^{er} enfant
 - Consanguinité
 - Malformations associées
- **Anomalies dans HNAI en rapport**
 - **souffrance fœtale chronique**
 - **ischémiques:**
 - Hypocalvaria/microcéphalie
 - DTR: dysgenèse rénale tubulaire
 - **anamnios:**
 - HNAI : 60%
 - Diagnostic différentiel : 10%

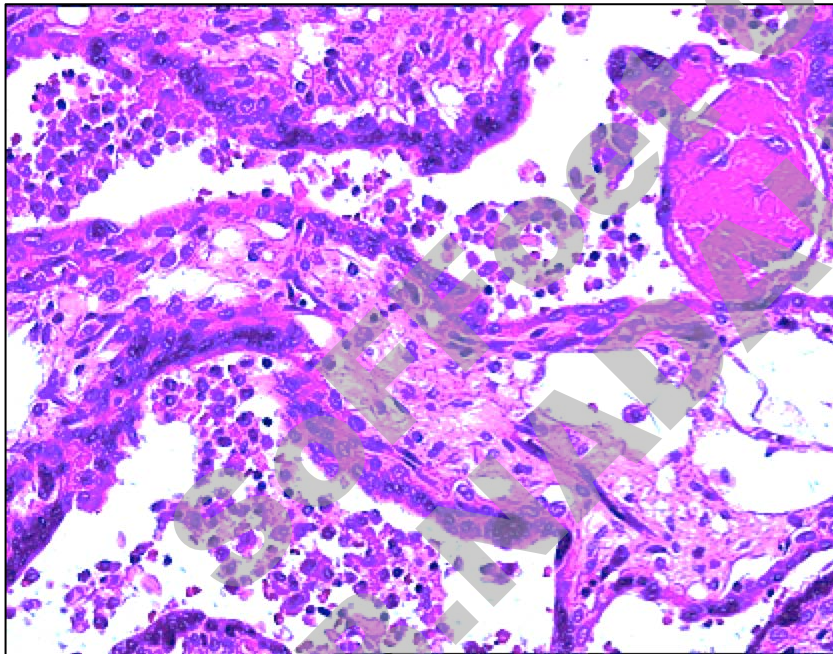


Dysgenèse rénale tubulaire

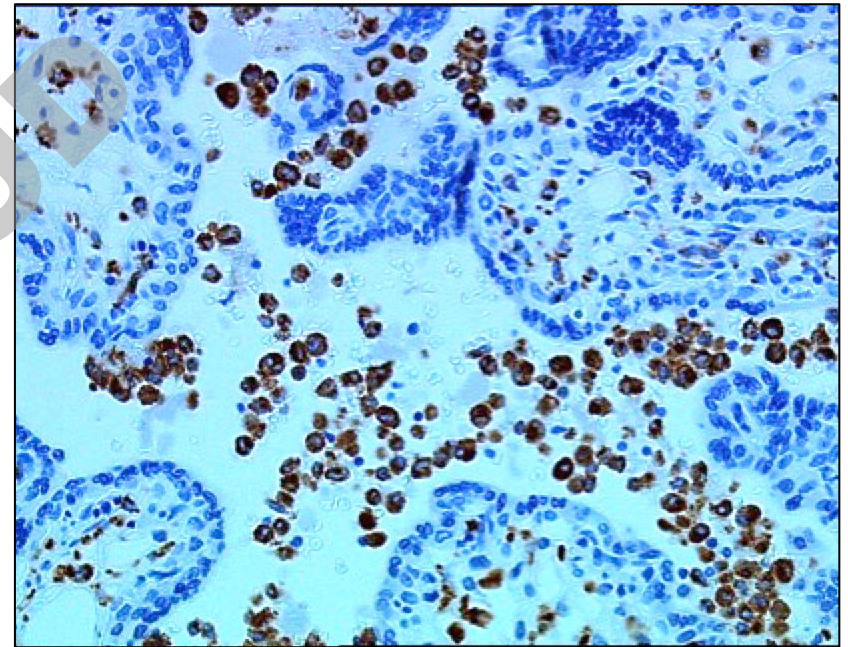
Résultats

4. Autres anomalies ou lésions macroscopiques et microscopiques importantes à rechercher

- Anomalies placentaires :
 - HNAI :
 - villite chronique multifocale
 - intervillite histiocytaire chronique



placenta



CD68

Analyse

- Comparaison avec les données de la littérature difficile :
 - Pathologies rares
 - Surcharge en fer peu décrite
 - Variabilité du phénotype HN pour une même pathologie

Analyse

Pathologies avec phénotype HN : 13 groupes :

1/Maladies allo-immunes

HNAI et alloimmunisations anti-GR

2/Certaines infections materno-fœtales

Parvo, CMV, HSV, E.Coli

3/Certaines cytopathies mitochondriales

DGUOK, Gracile, *POLG1*

4/Certaines Anomalies chromosomiques

5/Anémies néonatales

Dysérythropoïèse congénitale I

6/Foie de stase: pathologies cardiaques

7/Infiltrations leucémiques du foie

T21, Sd de cassure chromosomique (Bloom)

8/SAM 1aire et 2ndaire

9/Certaines maladies métaboliques

TALDO, Zellweger

10/Diabète néonataux syndromiques

Marinez-Frias, Donohue

11/Certaines cholestases néonatales

Déficit de synthèse en Ac biliaires, PFIC1

12/Contexte dysimmunitaire maternel

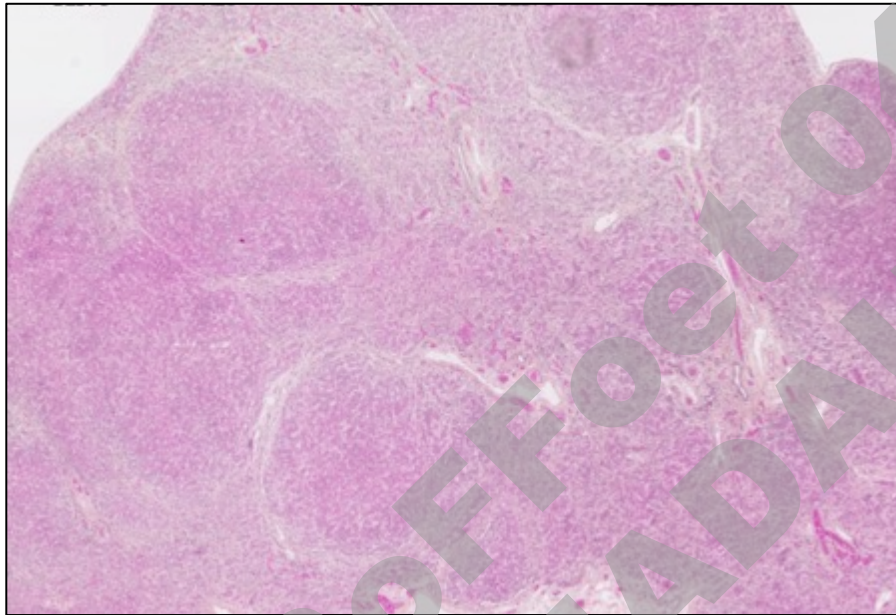
Lupus néonatal

13/Syndrome tricho-entéro-hépatique

Analyse

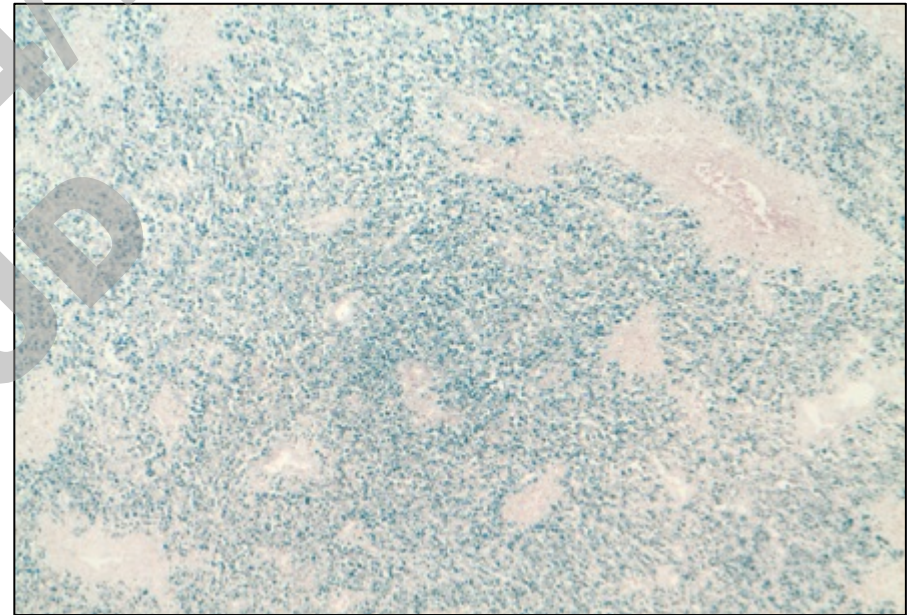
Critères histopathologiques hépatiques en faveur HNAI

E>>M, hétérogène, au sein d'une fibrose disséquante



DD : cytopathie mitochondriale (*DGUOK*),
Lymphohistiocytose familiale

E>>M, diffuse, nécrose massive pan lobulaire du parenchyme

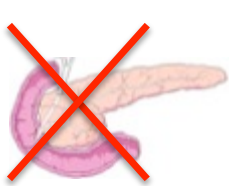


DD : Parvovirus B19, déficit en
transaldolase

Analyse

Surcharge en fer extra hépatique contre HNAI

- Surface en fer extrahépatique **pas spécifique de l'HNAI.**



ou



Diagnostics différentiels?

- Surcharge en fer extrahépatique **macrophagique écarte le diagnostic d'HNAI.**

⇒ IRM pancréatique et BGSA insuffisants pour le diagnostic HNAI.

Analyse

- Autres lésions devant faire évoquer une HNAI
 - Anamnios
 - Dysgenèse rénale tubulaire
 - Intervillite histiocytaire et villite chronique multifocale

Conclusion

- ⇒ Importance de l' **examen foetoplacentaire pour diagnostic**
 - ⇒ Lésions focales/problèmes des biopsies hépatiques
 - ⇒ Multiplier les prélèvements (paraffine et congélation)
 - ⇒ Examen histopathologique minutieux
 - ⇒ Perls systématique : pancréas, thyroïde, reins, rate, ganglions, moelle osseuse

- ⇒ **Investigations complémentaires +++**
- ⇒ HNAI diagnostic d'élimination / 1^{er} cause de défaillance hépatique du Nné ?

Remerciements
Aux membres du Children Hospital of Philadelphia
Aux membres de la SOFFOET
Aux techniciennes et secrétaires du Centre de Pathologie Est