

Module transversal National d'Imagerie Oncologique Complémentaire
Faculté Bichat-Paris- Lundi 06 05 2019

Imagerie des effets secondaires des Chimiothérapies

Valérie Laurent
Service de Radiologie Brabois
Hôpitaux de Brabois Adultes
CHRU Nancy-Université de Lorraine

Rappels : TTT en oncologie

- **TTT systémiques des Tumeurs solides**
 - Immunodépression modérée
 - Effets secondaires des TTT

- **TTT systémiques en Onco Hémato**
 - Immunodépression sévère
 - Infections opportunistes (50 % des patients seront hospitalisés pour une pneumopathie infectieuse)

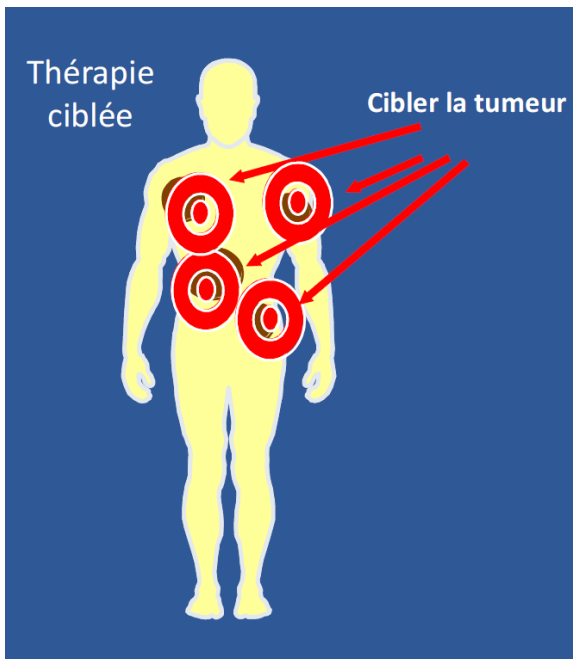
Rappels : TTT en oncologie

- **TTT systémiques des Tumeurs solides**
 - Immunodépression modérée
 - Effets secondaires des TTT
-
- **TTT systémiques en Onco Hémato**
 - Immunodépression sévère
 - Infections opportunistes (50 % des patients seront hospitalisés pour une pneumopathie infectieuse)

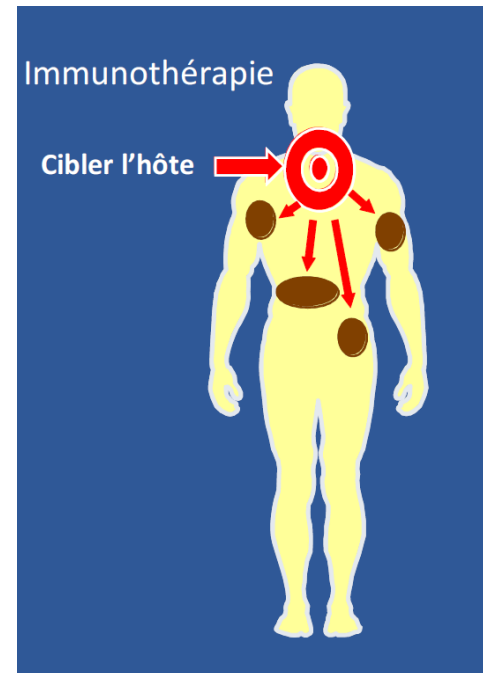
Rappels : TTT en oncologie

Chimiothérapies conventionnelles

Thérapies ciblées

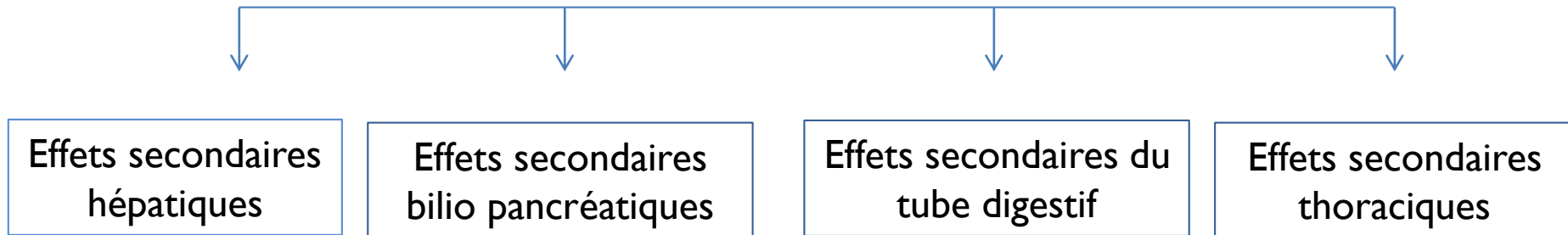


Immunothérapie



Rappels : TTT en oncologie

- Chimiothérapies conventionnelles
- Thérapies ciblées
- Immunothérapie (check point inhibiteur)



Rappels : Différents traitements Chimiothérapies conventionnelles

Type of systemic treatment

Conventional chemotherapy

Methotrexate

5-FU

Vincristine, actinomycin D,
and cyclophosphamide

Busulfan

L-Asparaginase

Gemcitabine

Oxaliplatin

Paclitaxel and docetaxel

Cisplatin

6-Thioguanine

Rappels : Différents traitements

Thérapies ciblées

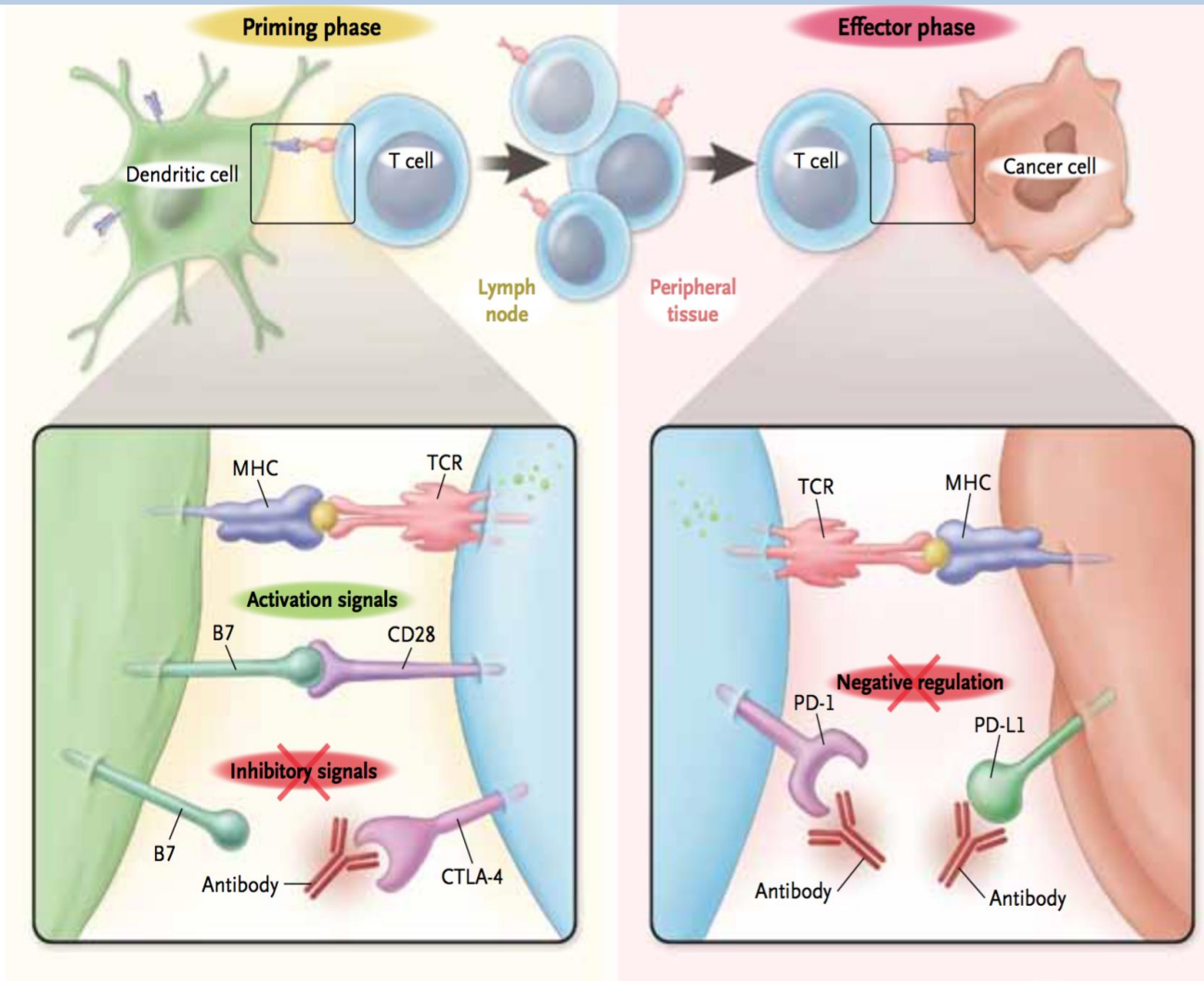
- **Anti EGFR** : Cetuximab, Panitumumab (ac monoclonal), Erlotinib, Gefitinib (TKI)
- **Inhibiteurs de Her2** : Trastuzumab (ac monoclonal), lapatinib (TKI)
- **Anti-angiogéniques** : Bevacizumab (ac monoclonal), sunitinib, sorafenib, Pazopanib, Axitinib (TKI)
- **Inhibiteurs de m-Tor** : Temsirolimus, Everolimus (AFFINITOR)
- **Anti-BRAF** : vemurafenib

Rappels : Différents traitements

Thérapies ciblées et AMM

- **Cetuximab** (ERBITUX) : carcinomes épidermoïdes des VADS, adénocarcinomes colo-rectaux (K-Ras non mutés)
- **Panitumumab** (VECTIBIX) : adénocarcinomes colo-rectaux (K-Ras non mutés)
- **Gefitinib** : CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR-TK
- **Erlotinib** (TARCEVA) : CBNPC (EGFR +), Cancers du pancréas (+gemzar)
- **Trastuzumab** : cancers du sein surexprimant Her2, cancers gastriques (HER2 +++)
- **Lapatinib** : cancers du sein (HER+++)
- **Bevacizumab** : cancers colo-rectaux, cancer du sein, CBNPC (non épidermoïdes), cancers du rein
- **Sunitinib** (SUTENT) : cancers du rein, tumeurs neuroendocrines du pancréas, GIST
- **Sorafenib** : cancers du rein, hépatocarcinome
- **Temsirolimus** : cancers du rein, lymphomes du manteau
- **Everolimus** (AFFINITOR): cancers du rein
- **Vemurafenib** : mélanomes cutanés (BRAF muté)

Rappels : Différents traitements Immunothérapie



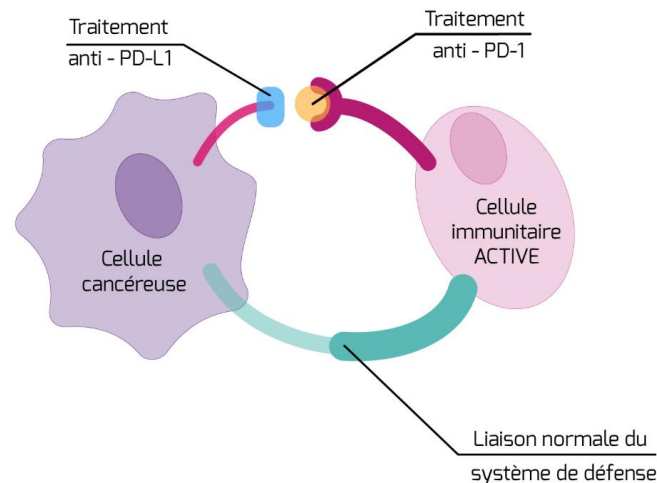
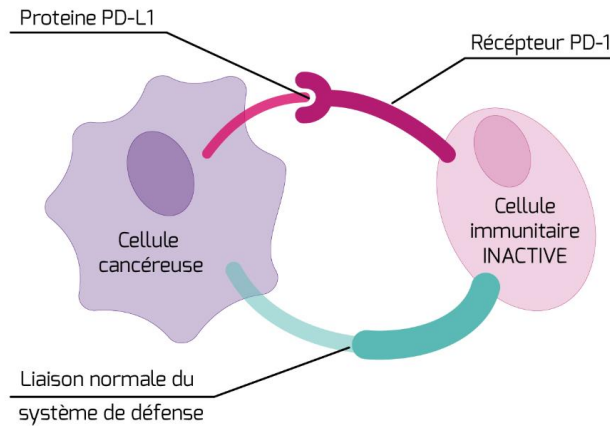
Ipilimumab
Mélanome avancé

Pembrolizumab
Mélanome avancé
Cancers bronchiques
non à petites cellules

Nivolumab
Mélanome avancé ou
métastatique
Cancer bronchique non
à petites cellules

Rappels : Différents traitements Immunothérapie

L'exemple des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 (nivolumab et pembrolizumab)



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

- Premier cas décrit en 1950
- Utilisation de multiples TTT combinés
- Augmentation durée des TTT liée à l'augmentation de la survie
- Apparition de nouveaux traitements

Augmentation du taux d'hépatotoxicité



Difficulté oncologue : Rattacher symptômes aux effets secondaires des TTT

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Chimiothérapies conventionnelles

Liver toxicities of cancer therapy.

Type of systemic treatment	Drug-induced liver toxicity
Conventional chemotherapy	
Methotrexate	Hepatic steatosis, NRH, cirrhosis, hepatitis
5-FU	Hepatic steatosis, portal vein thrombosis, hepatitis (intra-arterially)
Vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide	SOS, NRH (cyclophosphamide), hepatitis (cyclophosphamide)
Busulfan	Portal vein thrombosis
L-Asparaginase	Portal vein thrombosis, hepatitis
Gemcitabine	HCV, HBV/HCV reactivation, pseudocirrhosis
Oxaliplatin	SOS, NRH
Paclitaxel and docetaxel	Hepatitis
Cisplatin	Hepatitis
6-Thioguanine	Peliosis hepatitis

Thérapies ciblées

Tyrosine kinase inhibitor	
Imatinib	Hepatitis
VEGF inhibitor	
Sunitinib	Hepatitis
Pazopanib	Hepatitis
Regorafenib	Hepatitis
EGFR inhibitor	
Erlotinib, gefitinib	Hepatitis

Immunothérapie

Immune checkpoint inhibitors

Ipilimumab	Hepatitis
Pembrolizumab	Hepatitis
Nivolumab	Hepatitis
Hormones	
Megestrol acetate/ medroxyprogesterone acetate	Asymptomatic LFTs elevation, jaundice
Tamoxifen	Hepatic steatosis, peliosis hepatitis
Anastrozole	Hepatic steatosis
Anti-CD monoclonal antibodies	
Rituximab	HBV/HCV reactivation
Alemtuzumab	HBV/HCV reactivation

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

- **Mécanismes** de l'atteinte hépatique
 - Directs :
 - Toxicité directe des TTT sur les hépatocytes et VB
 - Csq : hépatites, cirrhose, fibrose
 - Indirects :
 - Altération du métabolisme des lipides
 - Csq : stéatose, stéatohépatite
 - Atteinte du réseau vasculaire hépatique
 - Csq : Syndrome d'obstruction des sinusoides, péliose, TVP

Table 1

Liver toxicities of cancer therapy.

Type of systemic treatment	Drug-induced liver toxicity
Conventional chemotherapy	
Methotrexate	Hepatic steatosis, NRH, cirrhosis, hepatitis
5-FU	Hepatic steatosis, portal vein thrombosis, hepatitis (intra-arterially)
Vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide	SOS, NRH (cyclophosphamide), hepatitis (cyclophosphamide)
Busulfan	Portal vein thrombosis
L-Asparaginase	Portal vein thrombosis, hepatitis
Gemcitabine	HCV, HBV/HCV reactivation, pseudocirrhosis
Oxaliplatin	SOS, NRH
Paclitaxel and docetaxel	Hepatitis
Cisplatin	Hepatitis
6-Thioguanine	Peliosis hepatis
Tyrosine kinase inhibitor	
Imatinib	Hepatitis
VEGF inhibitor	
Sunitinib	Hepatitis
Pazopanib	Hepatitis
Regorafenib	Hepatitis
EGFR inhibitor	
Erlotinib, gefitinib	Hepatitis
Immune checkpoint inhibitors	
Ipilimumab	Hepatitis
Pembrolizumab	Hepatitis
Nivolumab	Hepatitis
Hormones	
Megestrol acetate/ medroxyprogesterone acetate	Asymptomatic LFTs elevation, jaundice
Tamoxifen	Hepatic steatosis, peliosis hepatis
Anastrozole	Hepatic steatosis
Anti-CD monoclonal antibodies	
Rituximab	HBV/HCV reactivation
Alemtuzumab	HBV/HCV reactivation

NRH, nodular regenerative hyperplasia; SOS, sinusoidal obstruction syndrome; LFTs, liver function tests; VEGF, vascular endothelial growth factor; EGFR, epithelial growth factor receptor; CD, cluster of differentiation.

Toxicités aiguës

Hépatites

Stéatose et stéatohépatite

Syndrome d'obstruction des sinusoides

Thrombose portale

Toxicités chroniques

Stéatose

Cirrhose

Hyperplasies nodulaires régénératives

Péliohe hépatique

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Hépatites aiguës

- Trois formes
 - Hépatocellulaire
 - Cholestatique
 - Mixte
- Rôle de l'imagerie : détection et signes de gravité
- Sémiologie :
 - Hépatomégalie
 - Epanchement périhépatique
 - Epaissement de la paroi vésiculaire
 - Œdème périportal
 - ADP périportales

Rôle de la PBF

**Sémiologie
Non spécifique**

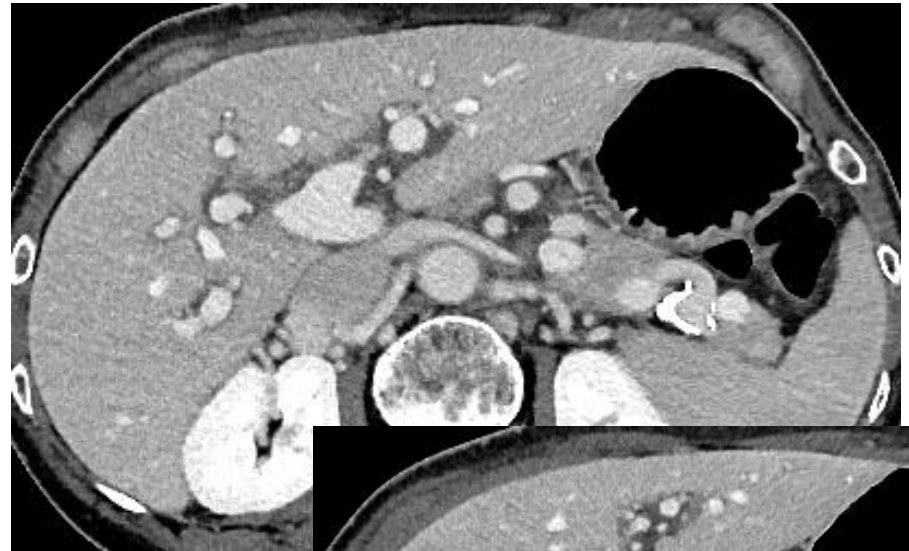
Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Hépatites aiguës



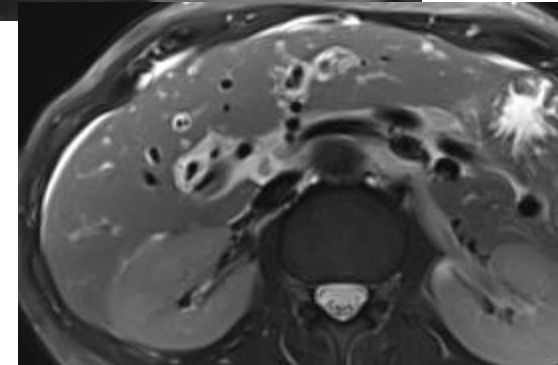
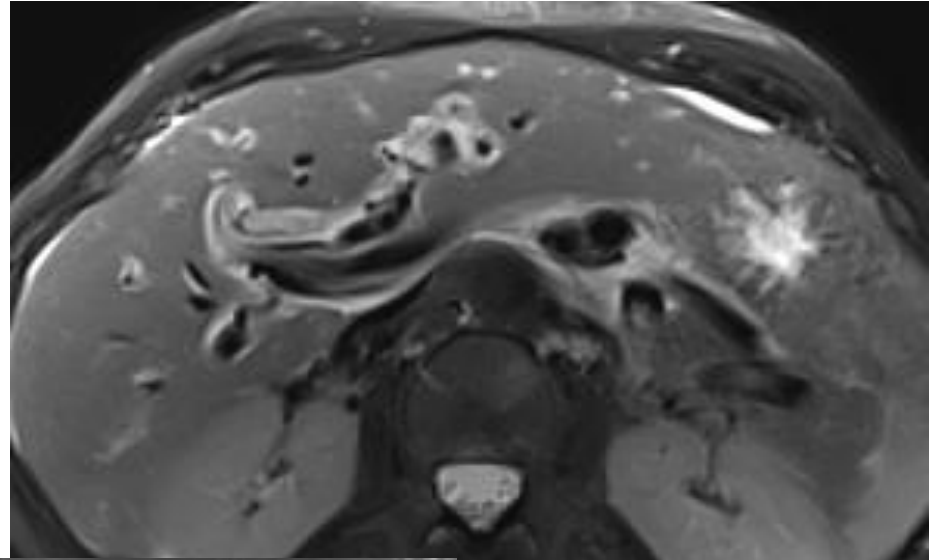
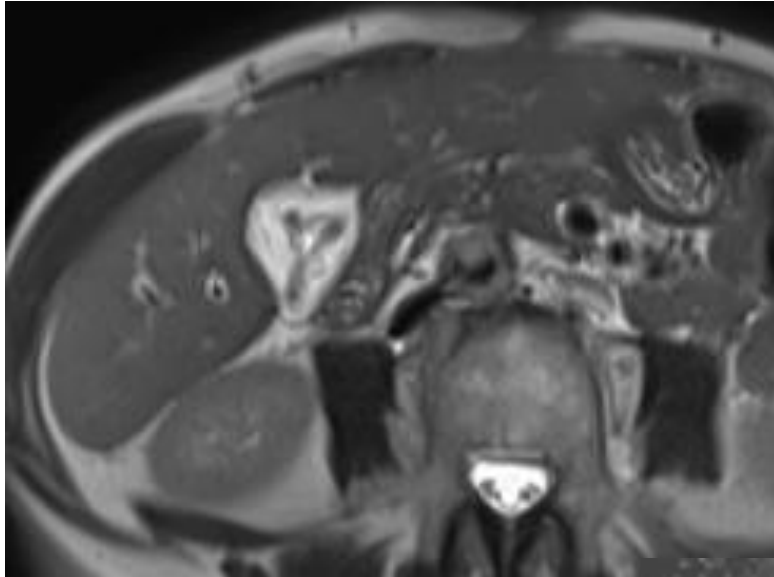
Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Hépatites aiguës



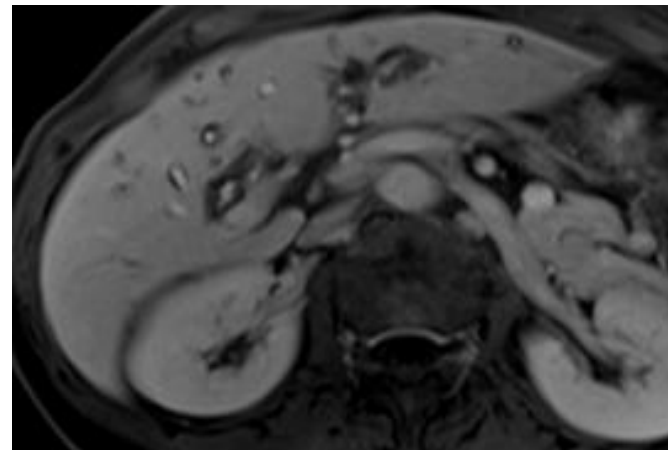
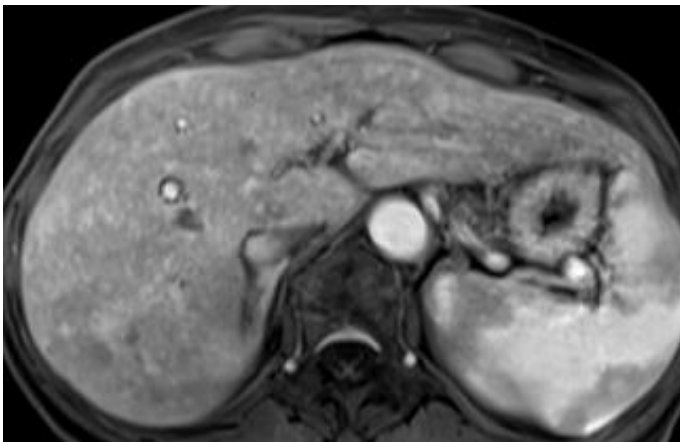
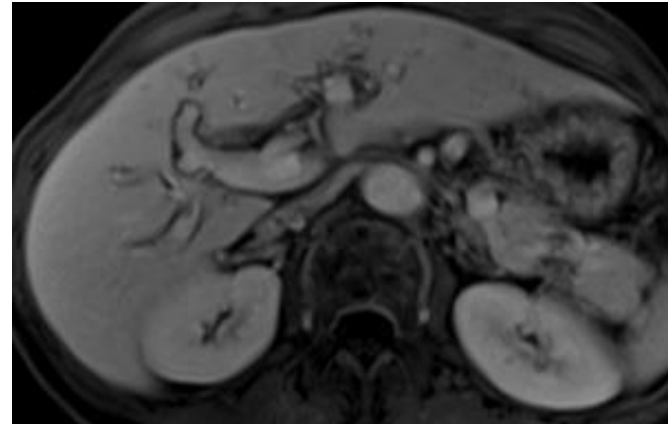
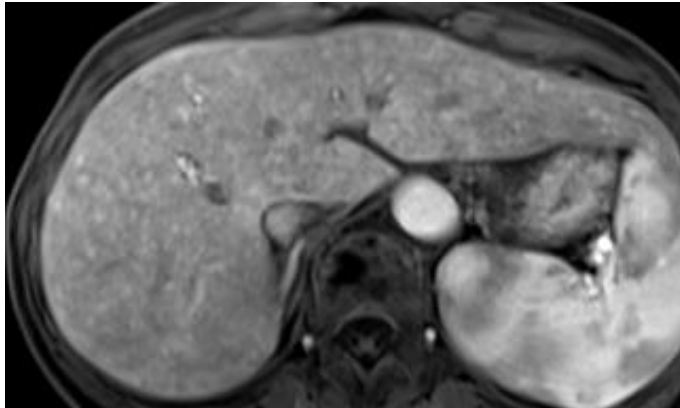
Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Hépatites aiguës



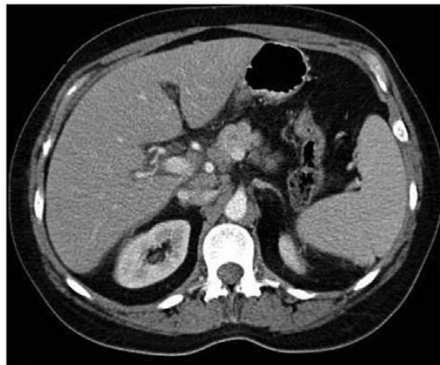
Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Hépatites aiguës



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Hépatites aiguës



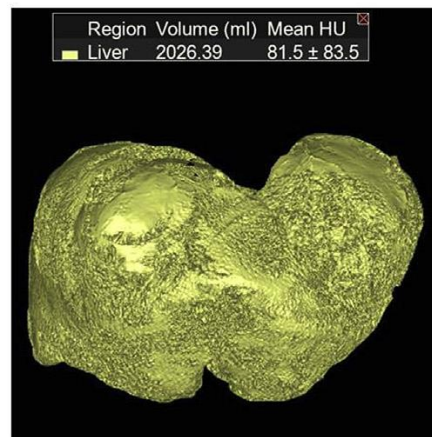
(a)



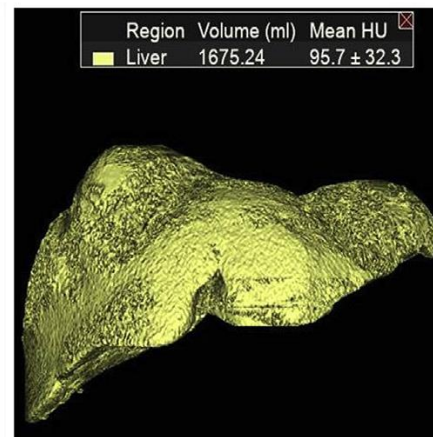
(b)



(c)



(d)



(e)

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

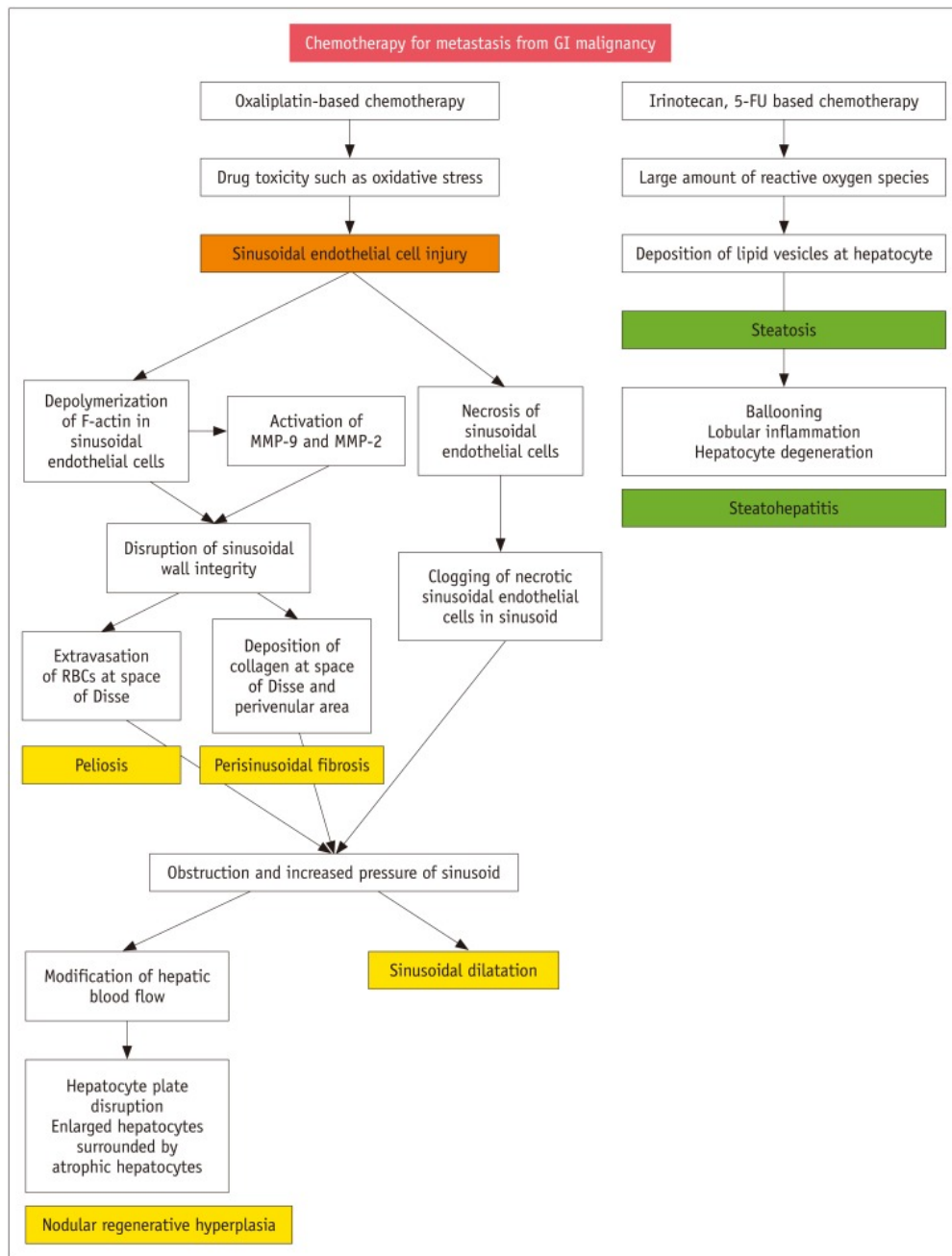
- **Mécanismes** de l'atteinte hépatique

- Directs :

- Toxicité directe des TTT sur les hépatocytes et VB
 - Csq : hépatites, cirrhose, fibrose

- Indirects :

- Altération du métabolisme des lipides
 - Csq : stéatose, stéatohépatite
- Atteinte du réseau vasculaire hépatique
 - Csq : Syndrome d'obstruction des sinusoides (SOS), péliose, TVP



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

- **CASH** : Chemotherapy-associated steatohepatitis
 - 5 FU : stéatose
 - Irinotecan : Stéatohépatite
- **Agents hormonaux** (cancers du sein)
 - Tamoxifène : 41,2% des patients
 - Anastrozole : 14,6%



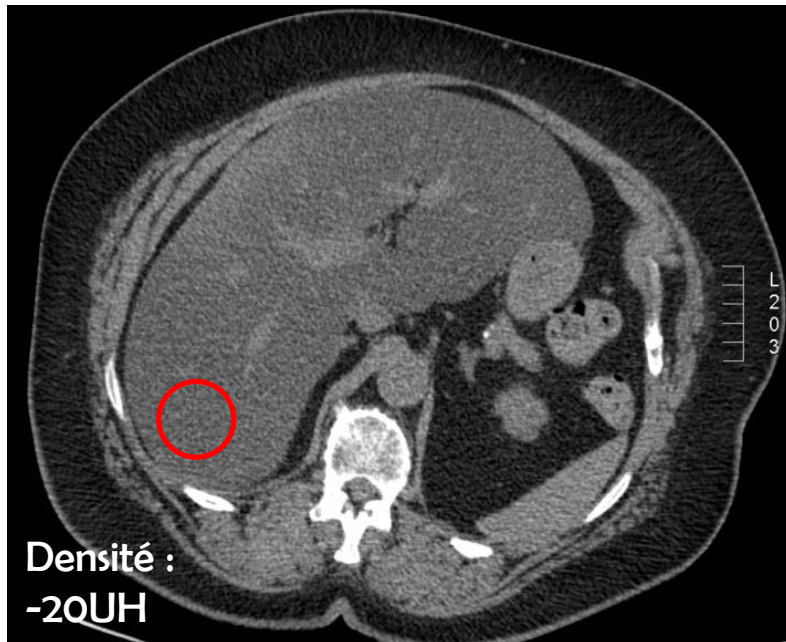
Difficulté : diagnostic différentiel avec une NASH

Rôle de l'imagerie : détection qualitative , quantification ?

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

- Echographie, TDM et IRM : stéatose
- Def : % d'hépatocytes contenant des vacuoles lipidiques
- TDM : Index de quantification , cut off prédisant une stéatose > 30%



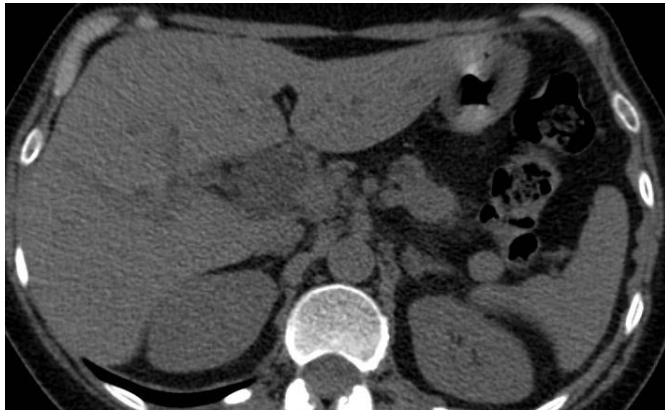
Index	Cut off	Se	Spe	VPP
Foie-rate	0,8	82	100	100
Foie-rate	-9	82	100	100

Park, Radiology 2006

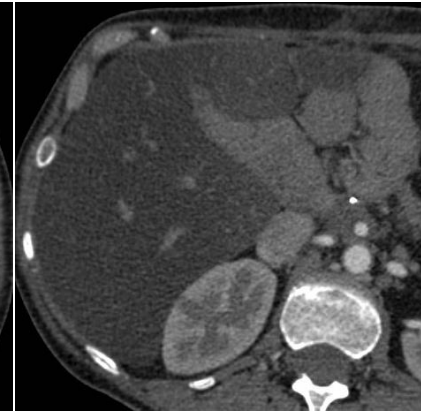
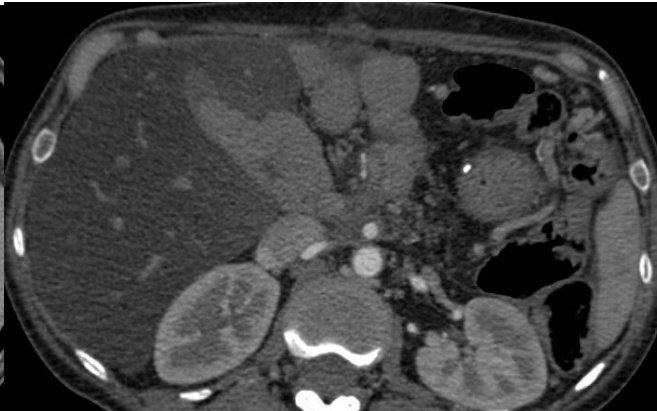
Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

Femme 68 ans



Post chimioT conventionnelle



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

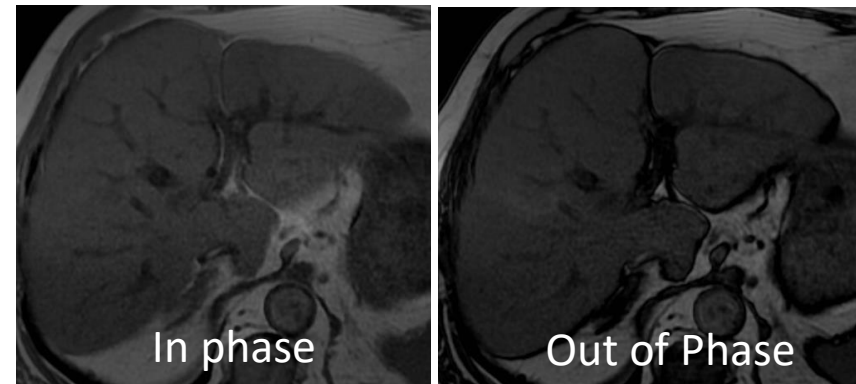
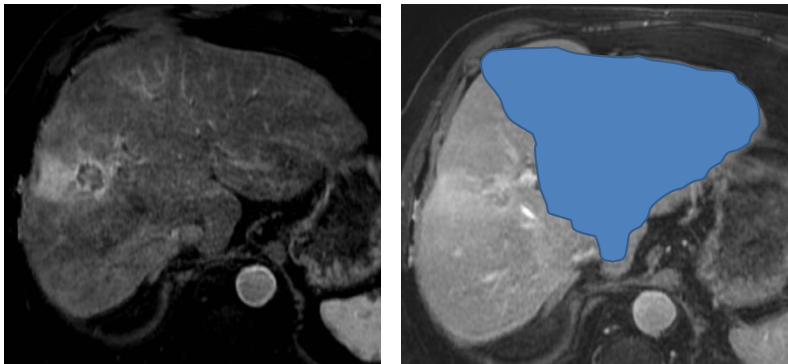
- **IRM** : détection et quantification de la stéatose
 - Séquences spécifiques : **In Phase/Out of Phase**
 - Séquences sans injection avec des Temps d'écho différents
 - Détection des zones contenant de la graisse intrahépatocytaire
 - Analyse visuelle : insuffisante
 - Soustraction entre les acquisitions
- Imagerie dédiée avec calcul de pourcentage de la stéatose , possible à partir de l'obtention de séquences multi echo
 - Différence de signal entre les acquisitions IP/Out of Phase est proportionnelle au contenu en gras
 - $(S_{IP} - S_{OP}) \times 100 / 2 \times S_{IP} = \% \text{ de stéatose}$
- SpectroIRM : meilleure séquence

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

- **Série locale : 220 patients opérés de MH CCR**
 - I DC par Insuffisance Hépatocellulaire post op
 - Homme, 74 ans, ASA 3, diabétique, HTA, BPCO
 - MH métachrones à 4 ans de la prise en charge du primitif
 - Hépatectomie droite prévue encadrée par Folfox (6 cures)
 - Volumétrie hépatique : FFR : lobe gauche, segment IV, segment I
 - FFR estimé à 55%/Foie total
 - Clampage pédiculaire : 50 min

Intérêt clinique majeur
Avant chir MH des CCR
Eviter IHC post op



Stéatose ++++



Anapath : stéatose à 40%

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

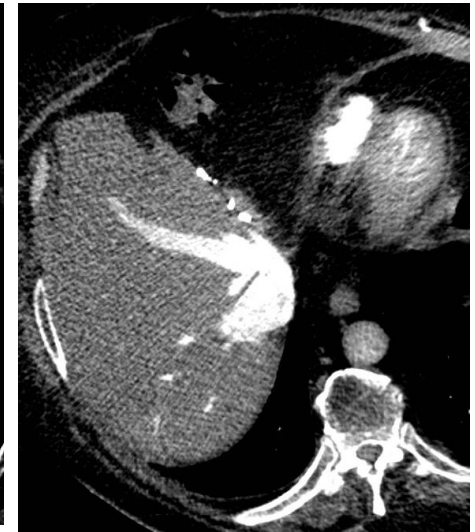
Stéatose et stéatohépatite



Avril



8 mois plus tard



9 mois plus tard

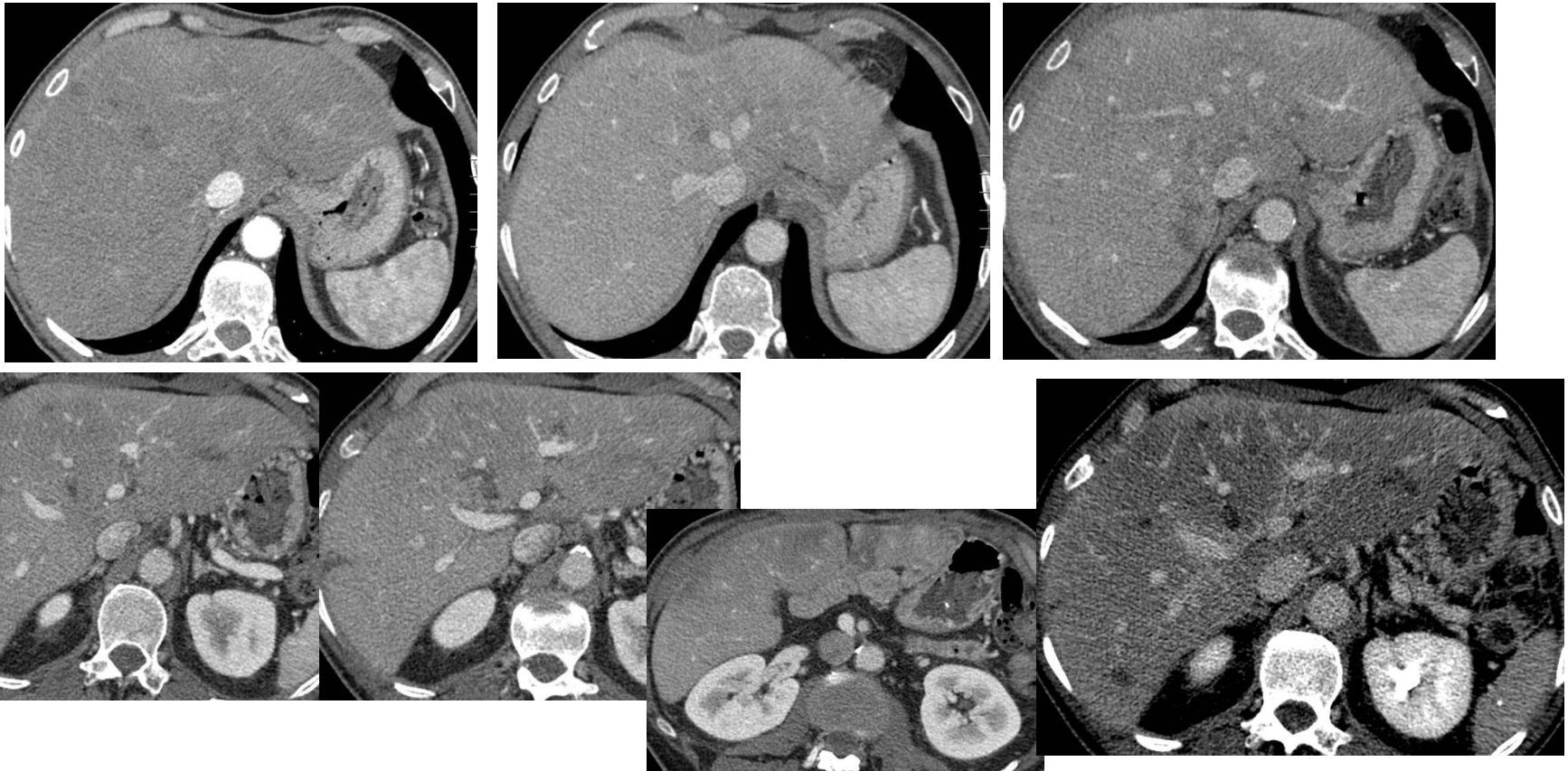


Apparition et majoration progressive de la stéatose au cours des cycles de chimiothérapie

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

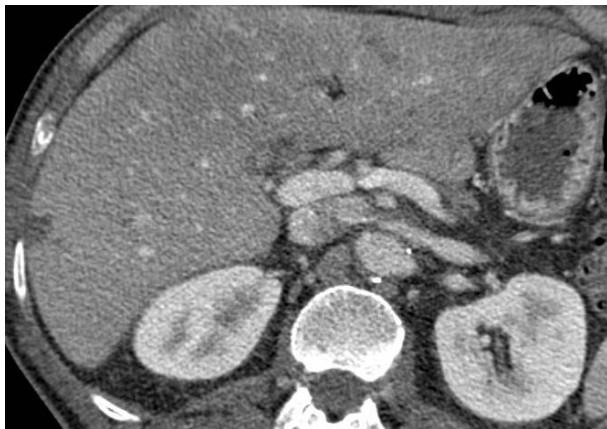
Stéatose nodulaire pseudo tumorale



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

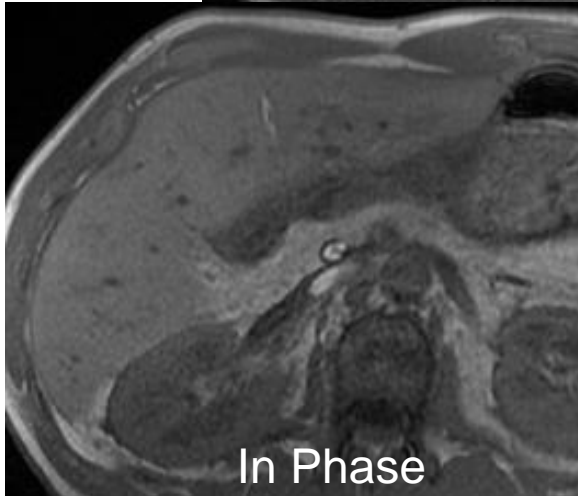
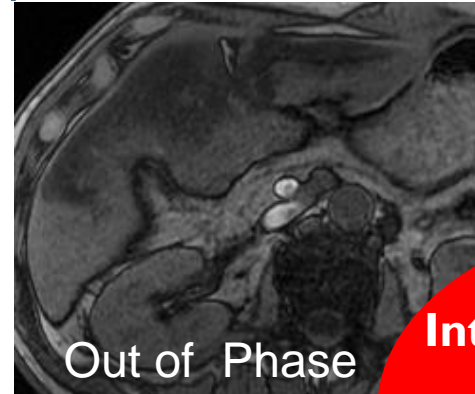
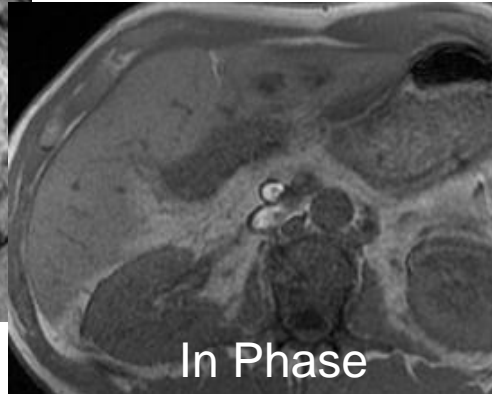
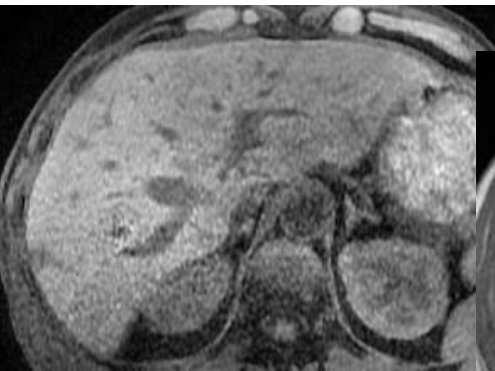
Stéatose nodulaire pseudo tumorale



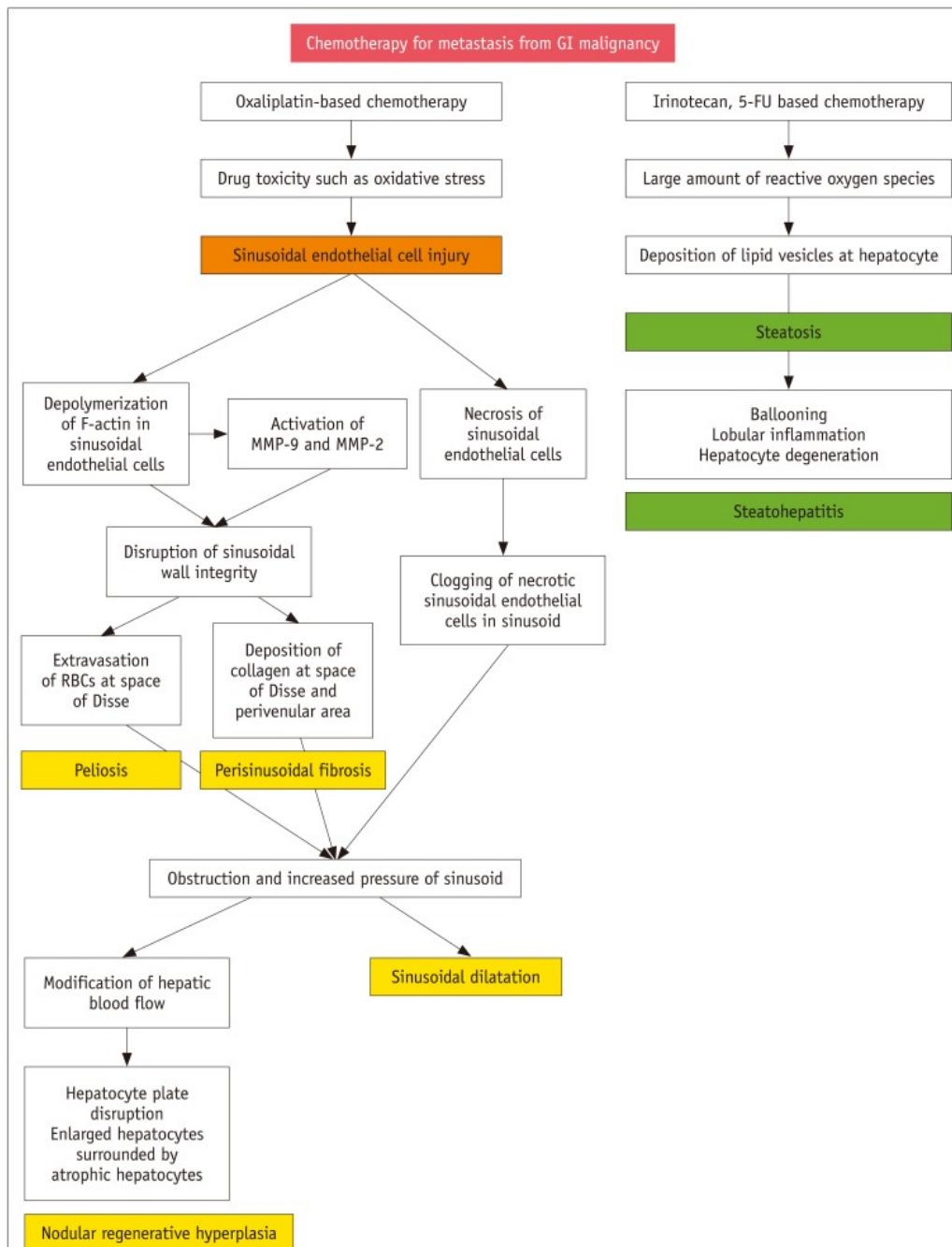
Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Stéatose et stéatohépatite

Stéatose nodulaire pseudo tumorale



Intérêt clinique majeur
Eviter diagnostic
Apparition de lésions
« suspectes » dans le
contexte

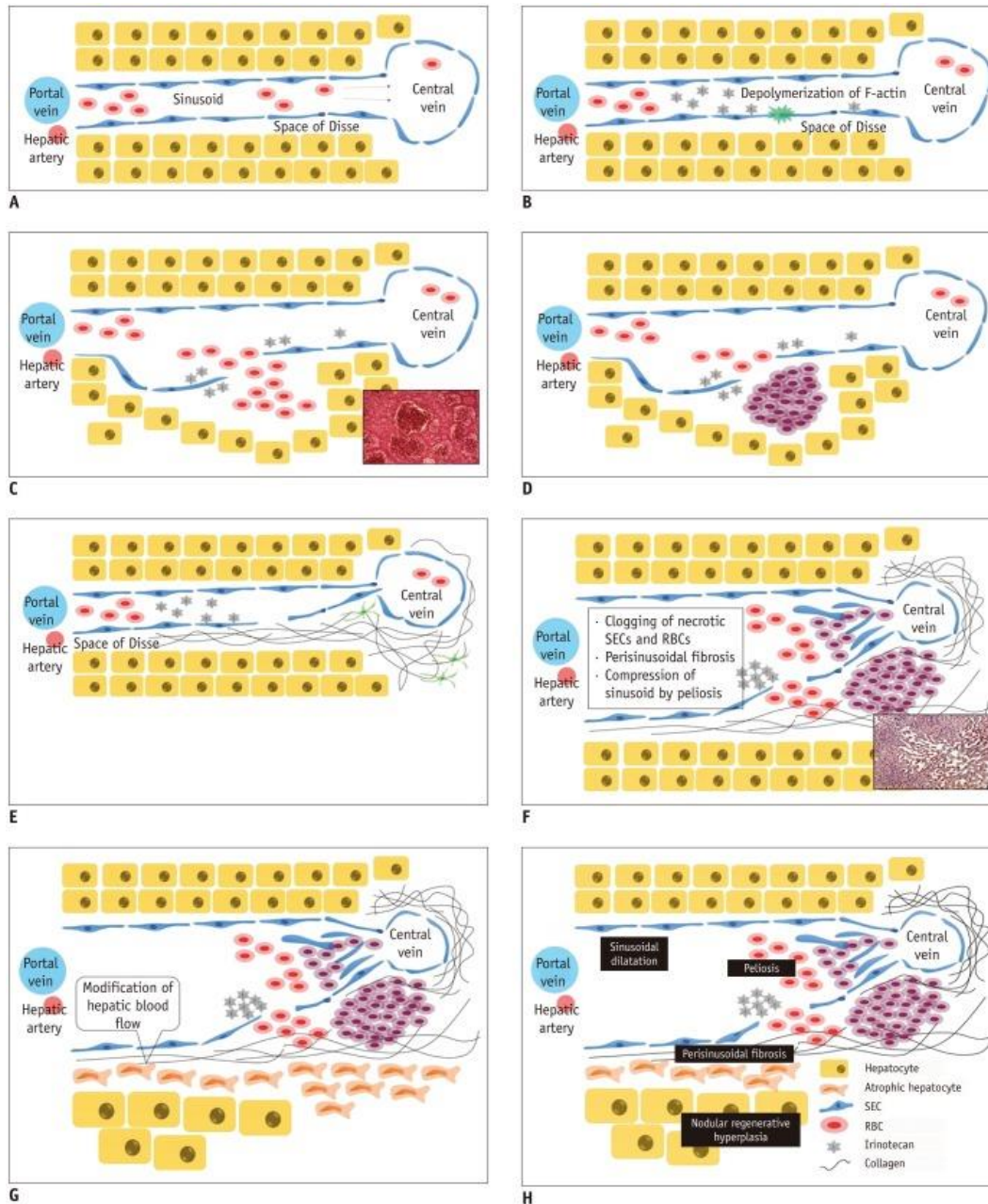


Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides



- Maladie veino occlusive (syndrome du « Blue liver »)
- Atteinte de l'endothélium secondaire aux dépôts de matériel de fibrose dans la paroi de la veinule et des sinusoides du foie
- MH CCR traités par **Oxaliplatine** , début des anomalies 4 mois après début de la chimiothérapie
- Pas de symptomatologie clinique spécifique
- Toxicité induite par cette chimiothérapie peut être responsable :
 - Insuffisance hépato cellulaire post chir
 - Peut se manifester sous forme de lésions focales parfois confondues à tort avec des MH
- **Imagerie** : manifestations diverses
 - Signes d'HTP
 - Hétérogénéité parenchymateuse
 - Lésions focales hépatiques : HNR, HNF like, Péliose



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

- Imagerie : degrés divers d'HTP
 - Hépatomégalie
 - Hépatosplénomégalie
 - Reperméabilisation veine para-ombilicale
 - Ascite
 - Épaississement paroi vésiculaire
 - Thrombose portale

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

I-Signes d'HTP : splénomégalie



Patiente, 64 ans, TTT par folfox, pour ADK pancréas métastatique

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

I-Signes d'HTP : splénomégalie

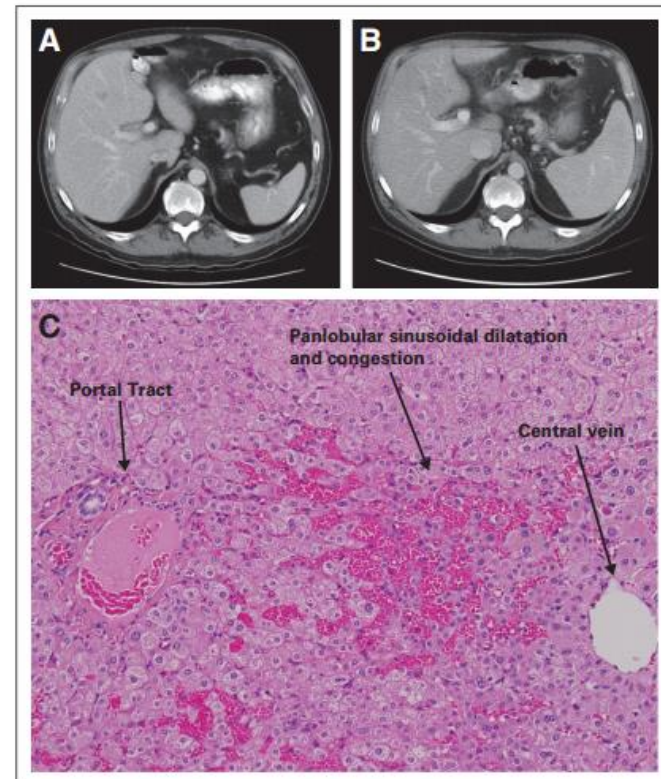
VOLUME 28 · NUMBER 15 · MAY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Oxaliplatin-Mediated Increase in Spleen Size As a Biomarker for the Development of Hepatic Sinusoidal Injury

Michael J. Overman, Dipen M. Maru, Chusilp Charnsangavej, Evelyn M. Loyer, Huamin Wang, Priyanka Pathak, Cathy Eng, Paulo M. Hoff, Jean-Nicolas Vauthey, Robert A. Wolff, and Scott Kopetz



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

2-Hétérogénéité parenchymateuse

ORIGINAL RESEARCH ■ GASTROINTESTINAL IMAGING

Hepatic Parenchymal Heterogeneity on Contrast-enhanced CT Scans Following Oxaliplatin-based Chemotherapy: Natural History and Association with Clinical Evidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome¹

Purpose: To evaluate the natural history and contrast material-enhanced computed tomographic (CT) features of postoxaliplatin heterogeneity of liver parenchyma (POHL) and to investigate the association of POHL with clinical factors and biomarkers of sinusoidal obstruction syndrome (SOS).

Materials and Methods: The retrospective study was approved by the institutional review board, and informed consent was waived. Two hun-

Radiology



Atteinte peu sévère



Atteinte modérée

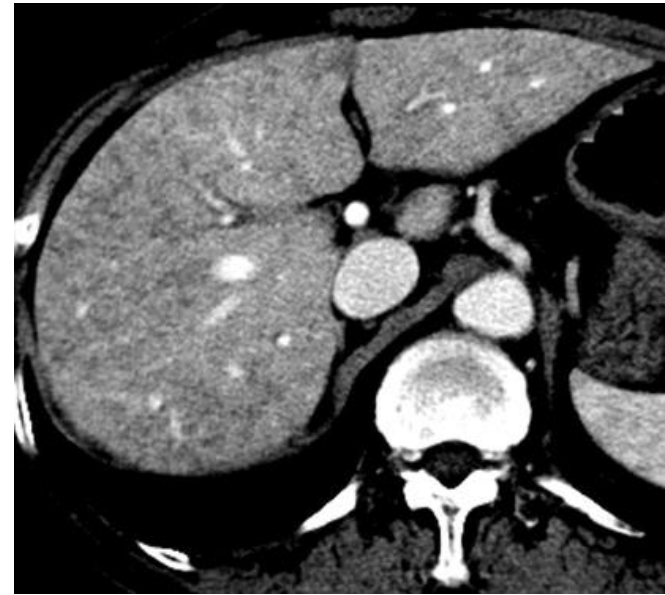
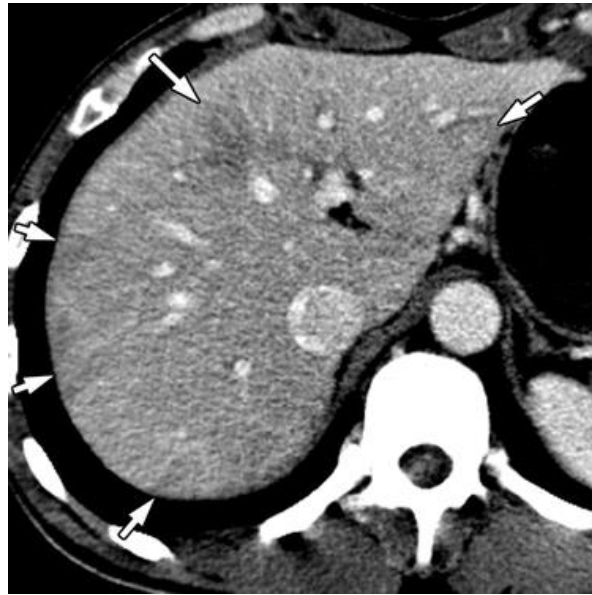
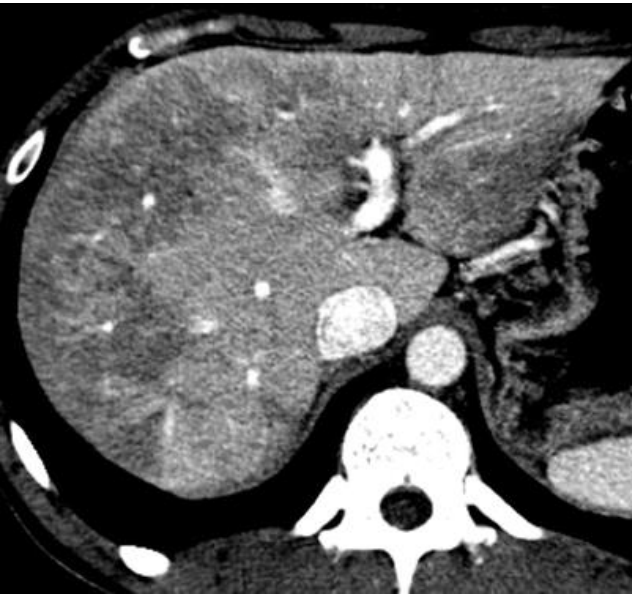


Atteinte sévère

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

2-Hétérogénéité parenchymateuse



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques

- Hyperplasies nodulaires régénératives (HNR)

Ghabril et al. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. Semin Liver Dis 2014

Brancatelli G et al. Radiographics 2002

Brancatelli G et al. AJR 2002

Vigano L et al. Ann Surg Oncol 2015

Force J et al. J Clin Oncol 2016

- Péliose hépatique

L'apparition d'une lésion focale hépatique chez un patient porteur d'une pathologie néoplasique n'est pas **TOUJOURS** une métastase

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : **HNR**

Sur le plan histologique, il existe deux aspects:

-HNR à nodules mono-acinaires , situation la plus fréquente =

nodules de petite taille (<3mm), disséminés dans tout le foie

-HNR à nodules multi-acinaires , plus rares =

nodules de plus grande taille ("HNF-like) en général multiples mais non diffus

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : HNR

	Larges nodules régénératifs HNF-Like	Hyperplasie nodulaire régénérative	Nodules cirrhotiques	Hyperplasie nodulaire focale	Hyperplasie lobaire ou segmentaire
Localisation, distribution des nodules	Multiples Diffus	Multiples Diffus	Multiples Diffus	Unique	Simple ou multiples, larges zones portales ou hile hépatique
Taille du/des nodules	> 0,5 cm < 4-5 cm	1 à 3 mm	Variable	< 5 cm	> 5 cm
Apport vasculaire	<u>Artériel</u>	<u>Portal</u>	Portal	Artériel	Portal
Fibrose	Non	Non	Oui	Non	Non
Imagerie	Rehaussement artériel des nodules	Microlobulation des contours	Contours bosselés	Rehaussement artériel du nodule	Foie lobulé

multi-acinaires

mono-acinaires

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : HNR

HNR à nodules monoacinaires

-le plus souvent aspect normal du parenchyme hépatique et foie non dysmorphique en imagerie car:

les nodules sont de petite taille

à vascularisation portale prédominante

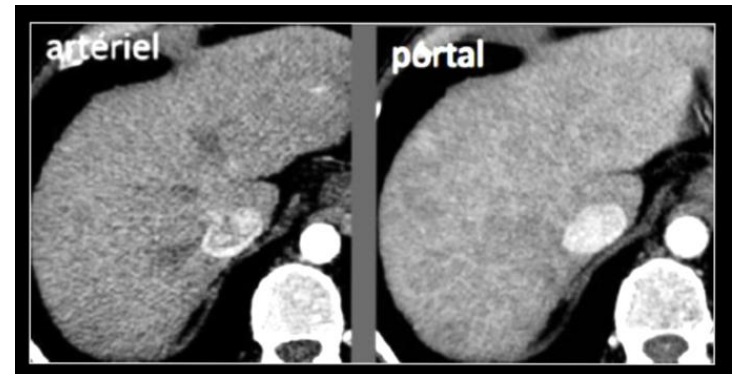
-parfois micro-nodulations périphériques sans dysmorphie ++

aspect hétérogène, réticulé, sur les séquences dynamiques après injection

-dans tous les cas , **rechercher les signes d'hypertension portale**

splénomégalie

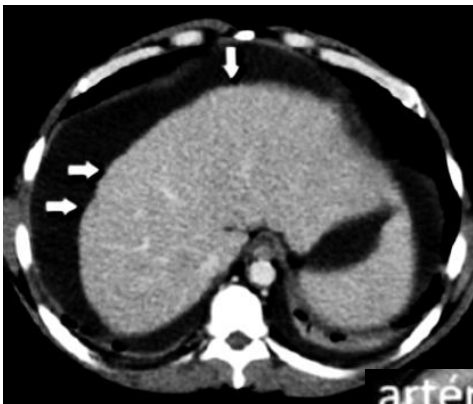
dérivations porto-systémiques



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : **HNR**



L'IRM est théoriquement plus apte à démontrer l'aspect réticulé du parenchyme dans les HNR à nodules mono-acinaires...

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Cinétique de rehaussement des HNF like nodules multiacinaires

(macronodules de régénération , parfois HNF-like)

• *Le plus souvent*

Temps artériel :

Nodules hyper vasculaires + souvent couronne périphérique hypovasculaire

Temps portal :

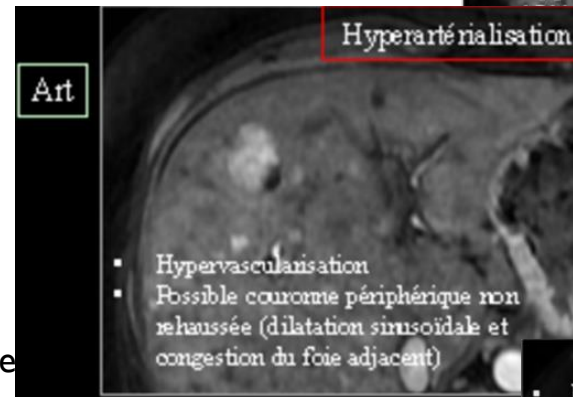
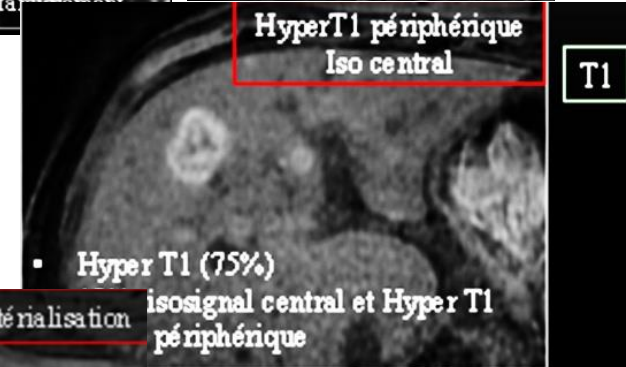
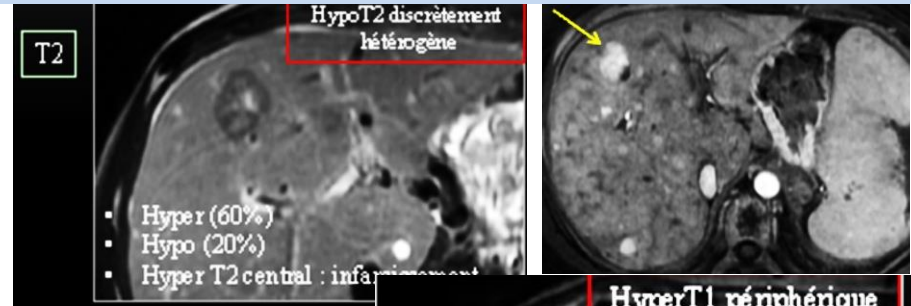
Nodules iso vascularisés ou légèrement hyper vascularisés par rapport au foie adjacent

Temps tardif :

Tous les nodules sont iso-vasculaires au parenchyme hépatique

pas de wash-out++++

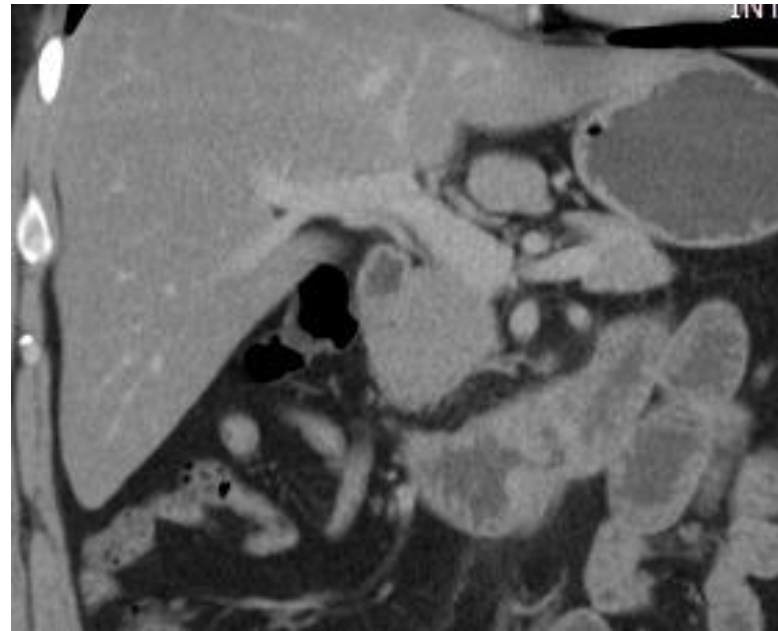
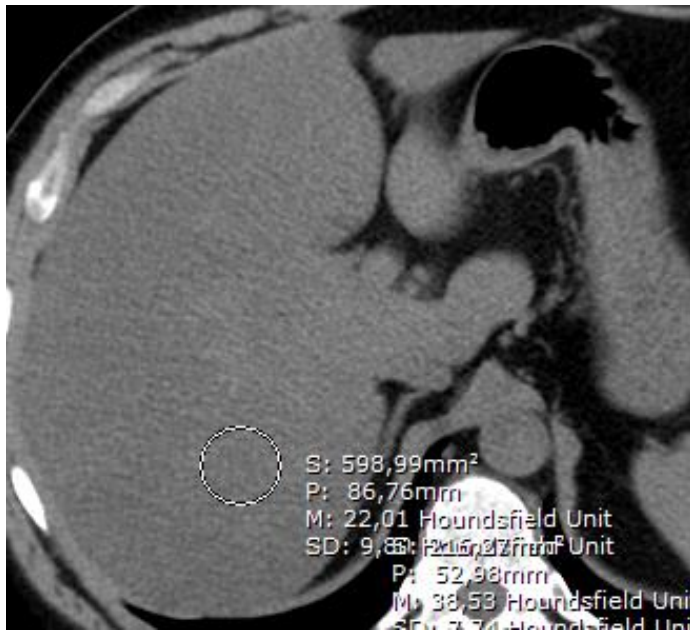
• *Parfois* : nodules iso vasculaires sur tous les temps (vascularisation portale prédominante)



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : **HNR**

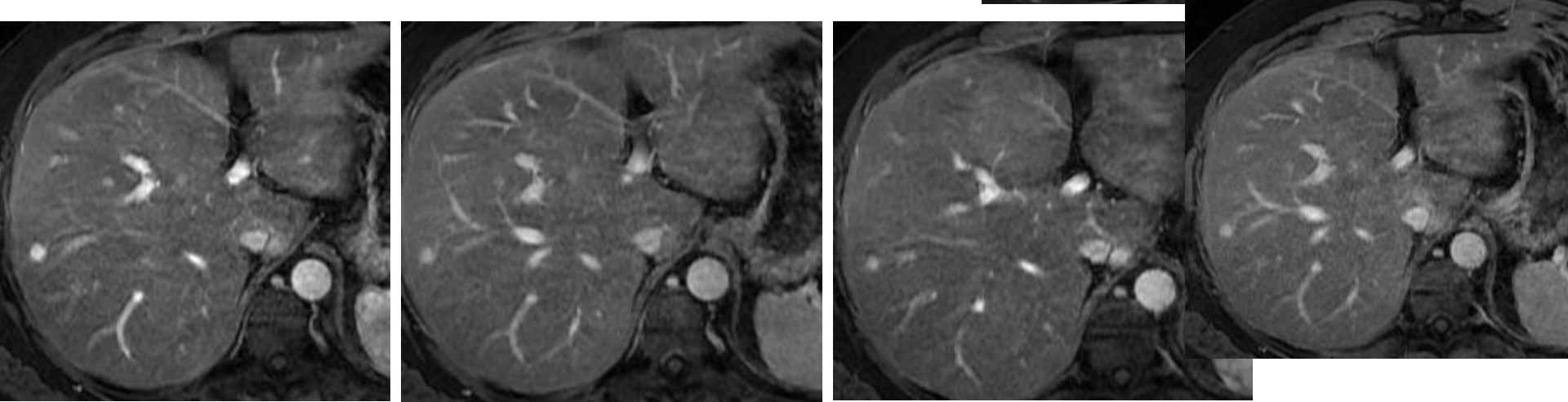
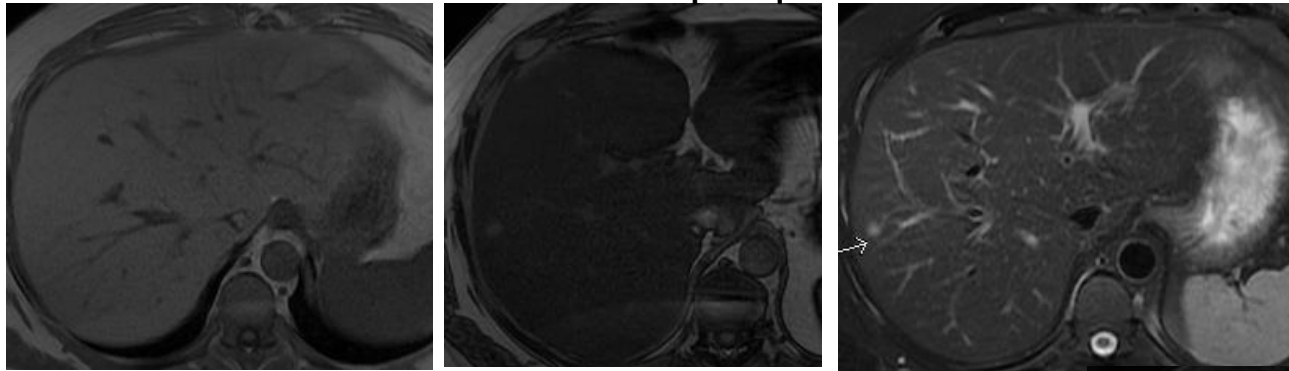


Homme 34 ans ADK duodénal
Chir puis Folfox en adjuvant d'avril à octobre

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

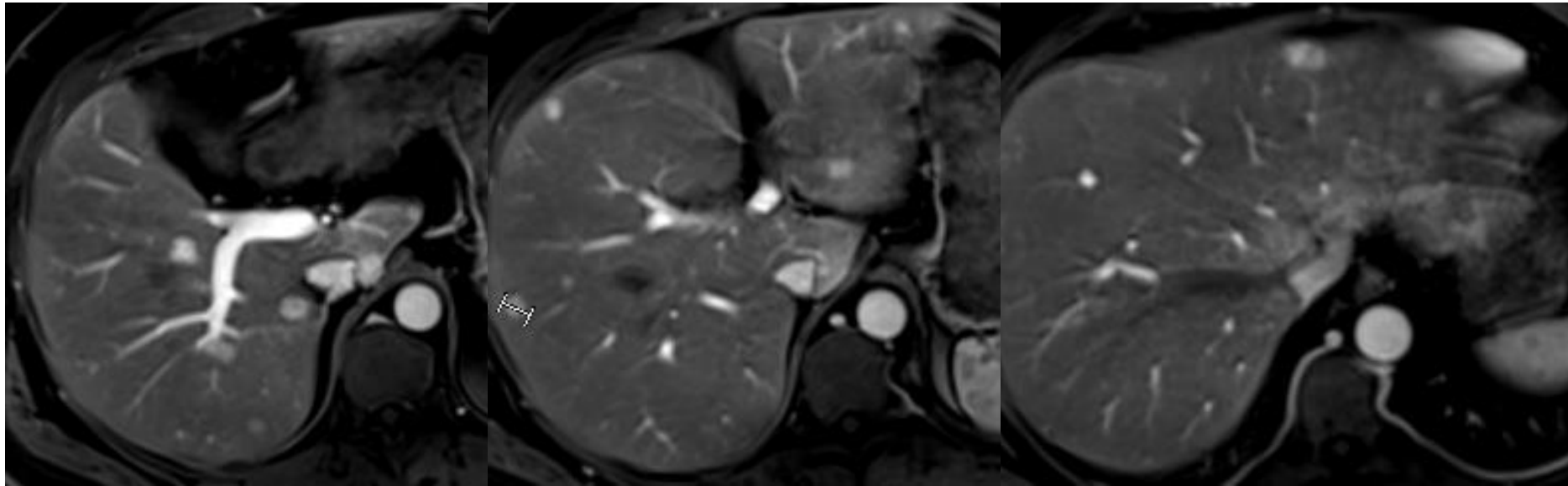
3-Lésions focales hépatiques : **HNR**



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : **HNR**



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

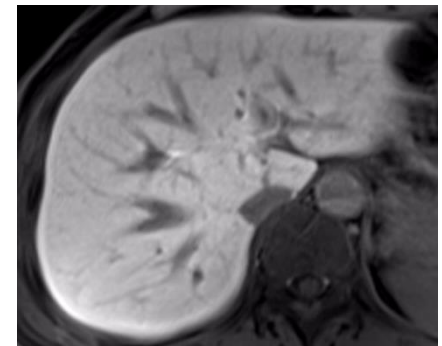
3-Lésions focales hépatiques : Péliose

Chemotherapy-induced Focal Hepatopathy in Patients with Gastrointestinal Malignancy: Gadoxetic Acid-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging with Clinical-Pathologic Correlation¹

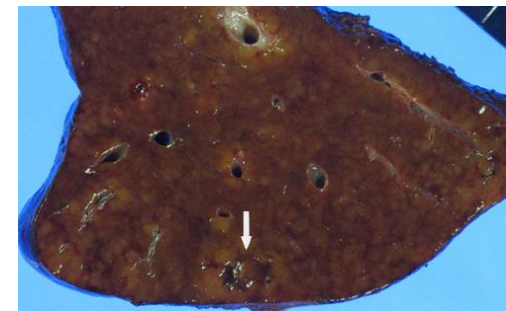
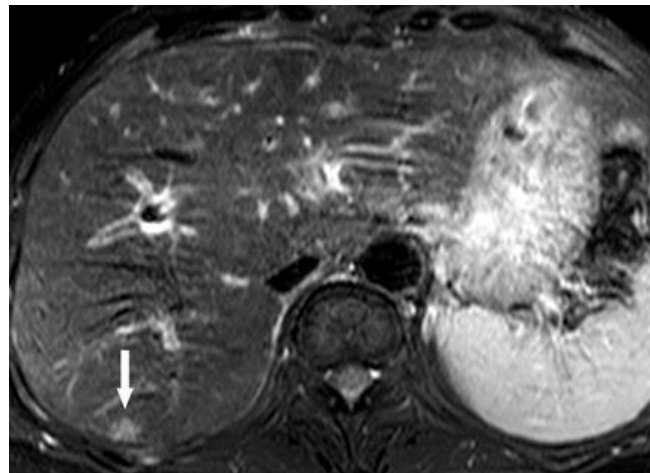
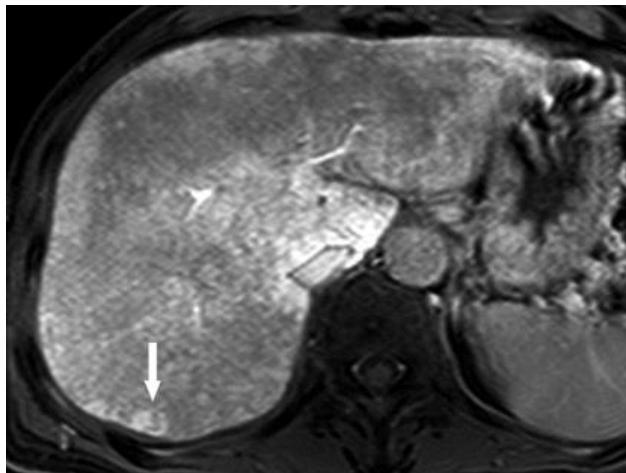
Radiology

Na Yeon Han, MD
Beom Jin Park, MD
Deuk Jae Sung, MD
Min Ju Kim, MD
Sung Bum Cho, MD
Chang Hee Lee, MD
Yun-Jin Jang, MD
So Yeon Kim, MD
Dong Sik Kim, MD
Soon Ho Um, MD
Nam Hee Won, MD
Kyung Sook Yang, PhD

Radiology 2014



1 mois avant chimiothérapie



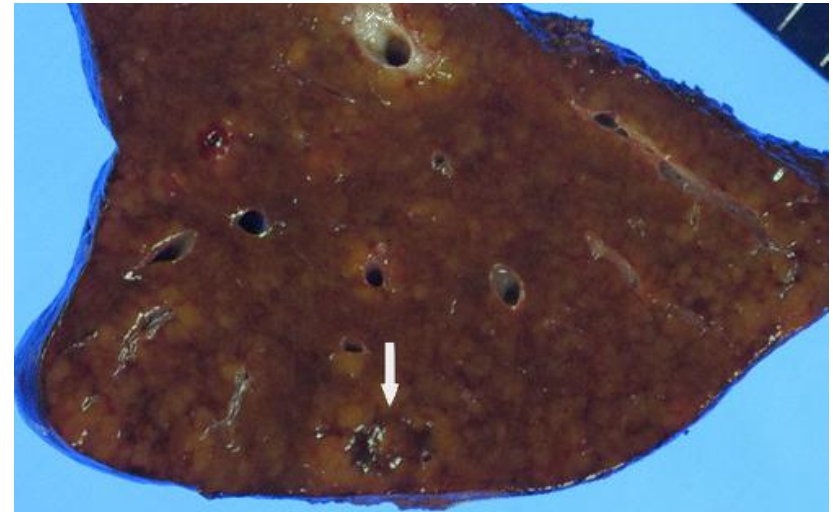
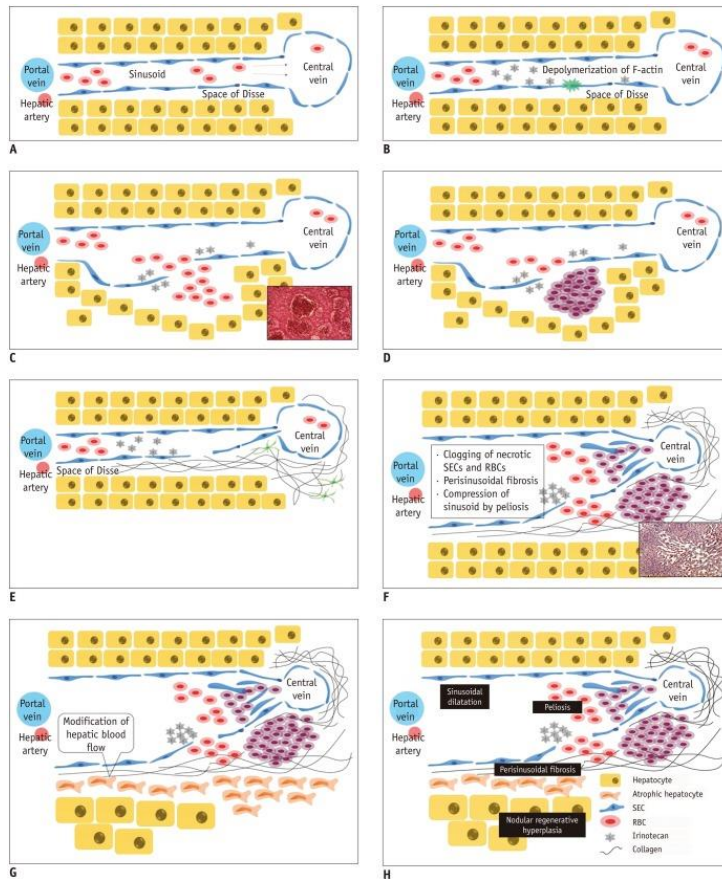
Péliose

Après 10 cycles de chimioT par folfox pour MH d'un Cancer rectal

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

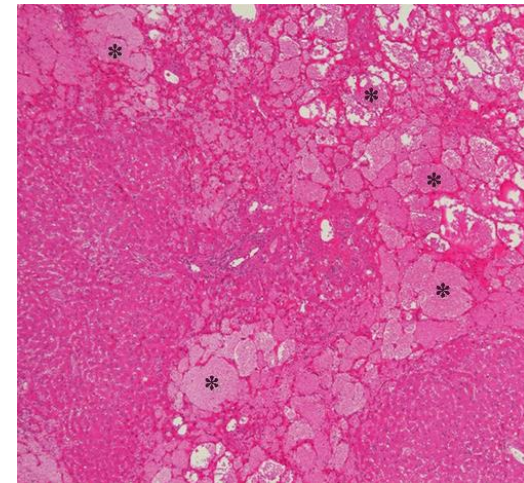
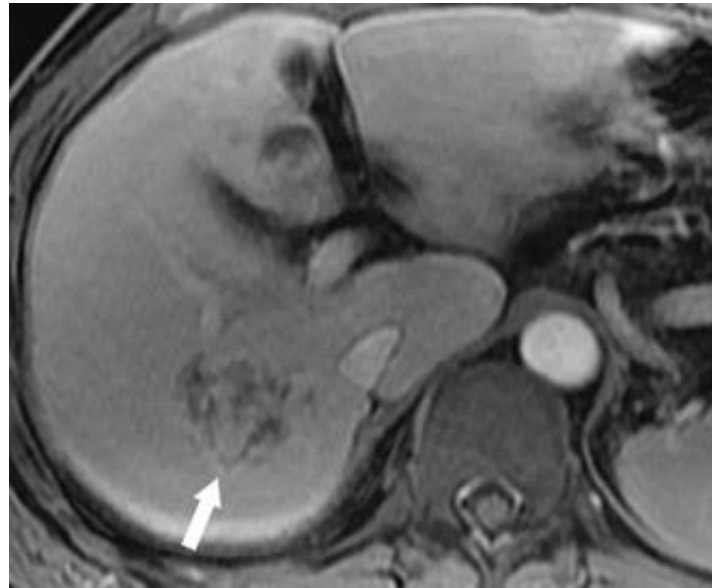
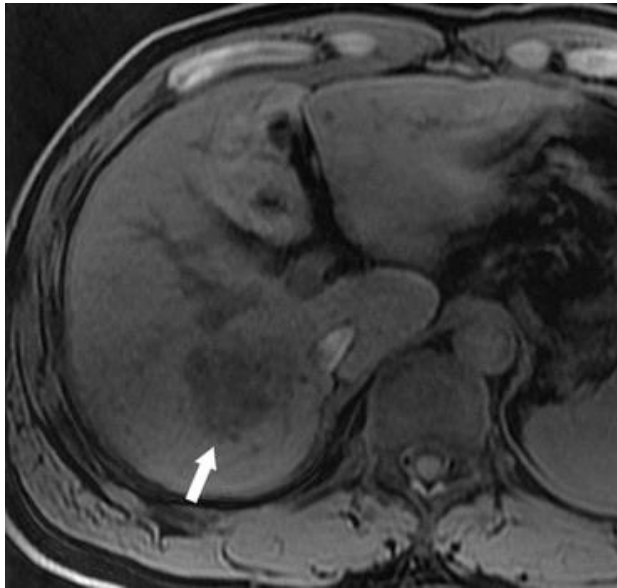
3-Lésions focales hépatiques : Péliose



Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : **Pélio**se



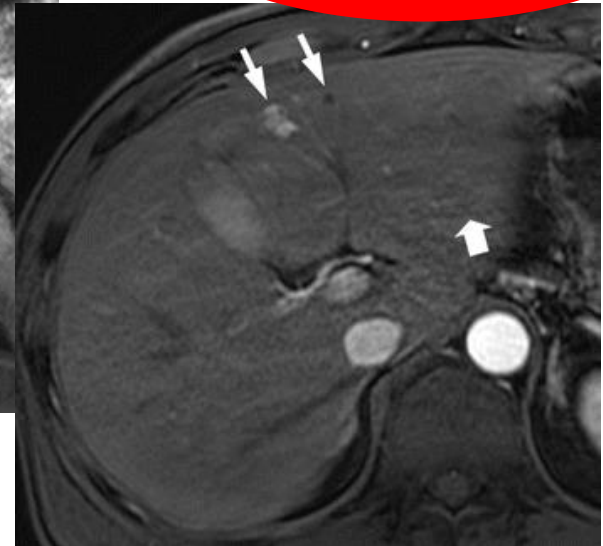
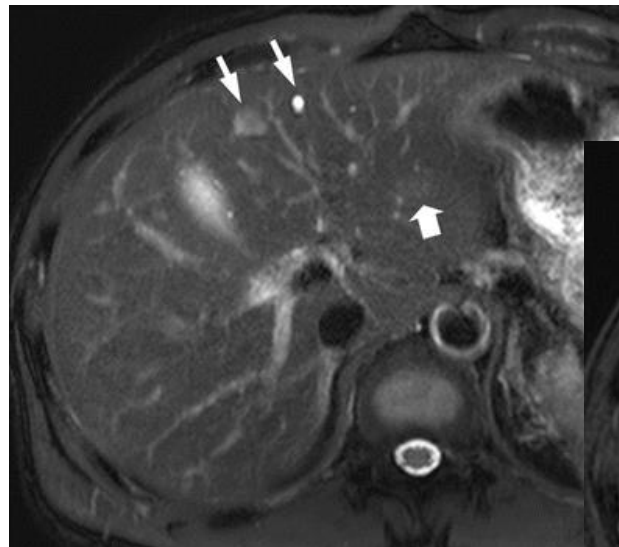
Patiente de 64 ans, après 6 mois de Folfox pour Cancer colique

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Syndrome d'Obstruction des Sinusoides

3-Lésions focales hépatiques : **Pélioise**

Intérêt clinique majeur
Diagnostic différentiel
MH



Après 4 cycles de chimioT

	Metastasis	Chemotherapy-induced focal sinusoidal injury	Chemotherapy-induced focal steatosis	Cancer-induced eosinophilic liver disease
Pre				
A				
P				
D				
T1WI				
T2WI				
HBP				
b800				
ADC				
IP				
OP				

Toxicité hépatique : Drug-Induced Liver Injury

Savoir reconnaître les atteintes hépatiques induites par les chimiothérapies : intérêts cliniques majeurs

Savoir Analyser état parenchyme sous jacent avant chir de MH CCR

Savoir regarder si apparition d'une HTP et comprendre sa signification

Savoir éviter les erreurs de surdiagnostic de MH
Péliose, HNR, stéatose nodulaire

Si apparition d'une LFH sous chimioT, rechercher si signes d'HTP

Review Article | Gastrointestinal Imaging

<https://doi.org/10.3348/kjr.2017.18.3.413>
pISSN 1229-6929 · eISSN 2005-8330
Korean J Radiol 2017;18(3):413-426



Korean Journal of Radiology
KJR

Hepatic Lesions that Mimic Metastasis on Radiological Imaging during Chemotherapy for Gastrointestinal Malignancy: Recent Updates

Sung-Hye You, MD^{1*}, Beom Jin Park, MD, PhD¹, Yeul Hong Kim, MD, PhD^{2*}

Departments of ¹Radiology and ²Internal Medicine, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul 02841, Korea

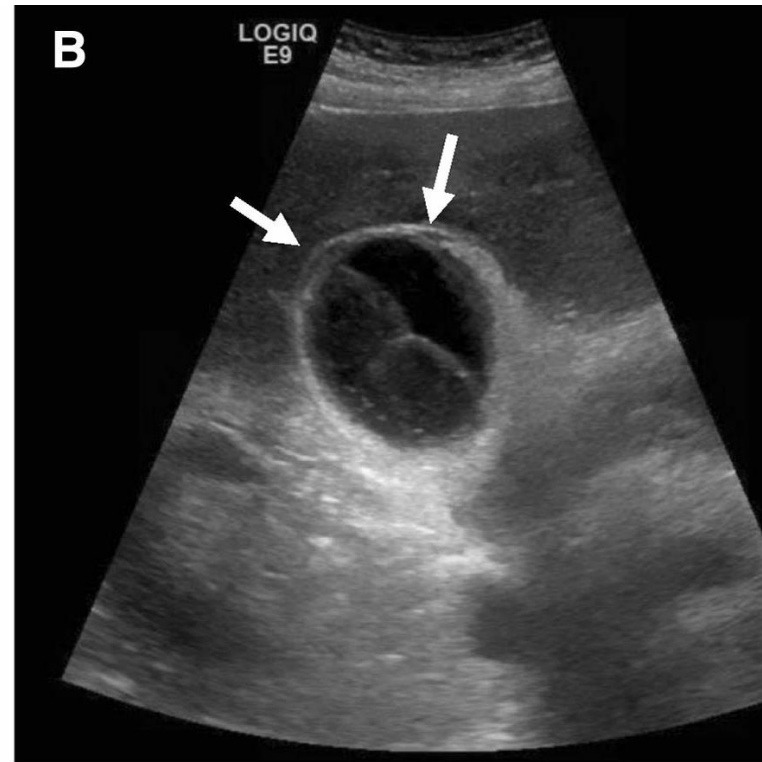
During chemotherapy in patients with gastrointestinal malignancy, the hepatic lesions may occur as chemotherapy-induced lesions or tumor-associated lesions, with exceptions for infectious conditions and other incidentalomas. Focal hepatic lesions arising from chemotherapy-induced hepatopathies (such as chemotherapy-induced sinusoidal injury and steatosis) and tumor-associated eosinophilic abscess should be considered a mimicker of metastasis in patients with gastrointestinal malignancy. Accumulating evidence suggests that chemotherapy for gastrointestinal malignancy in the liver has roles in both the therapeutic effects for hepatic metastasis and injury to the non-tumor bearing hepatic parenchyma. In this article, we reviewed the updated concept of chemotherapy-induced hepatopathies and tumor-associated eosinophilic abscess in the liver, focusing on the pathological and radiological findings. Awareness of the causative chemo-agent, pathophysiology, and characteristic imaging findings of these mimickers is critical for accurate diagnosis and avoidance of unnecessary exposure of the patient to invasive tissue-based diagnosis and operations.

Keywords: Chemotherapy-induced focal hepatopathy; Steatosis; Steatohepatitis; Oxaliplatin; Sinusoidal obstructive syndrome; Peliosis

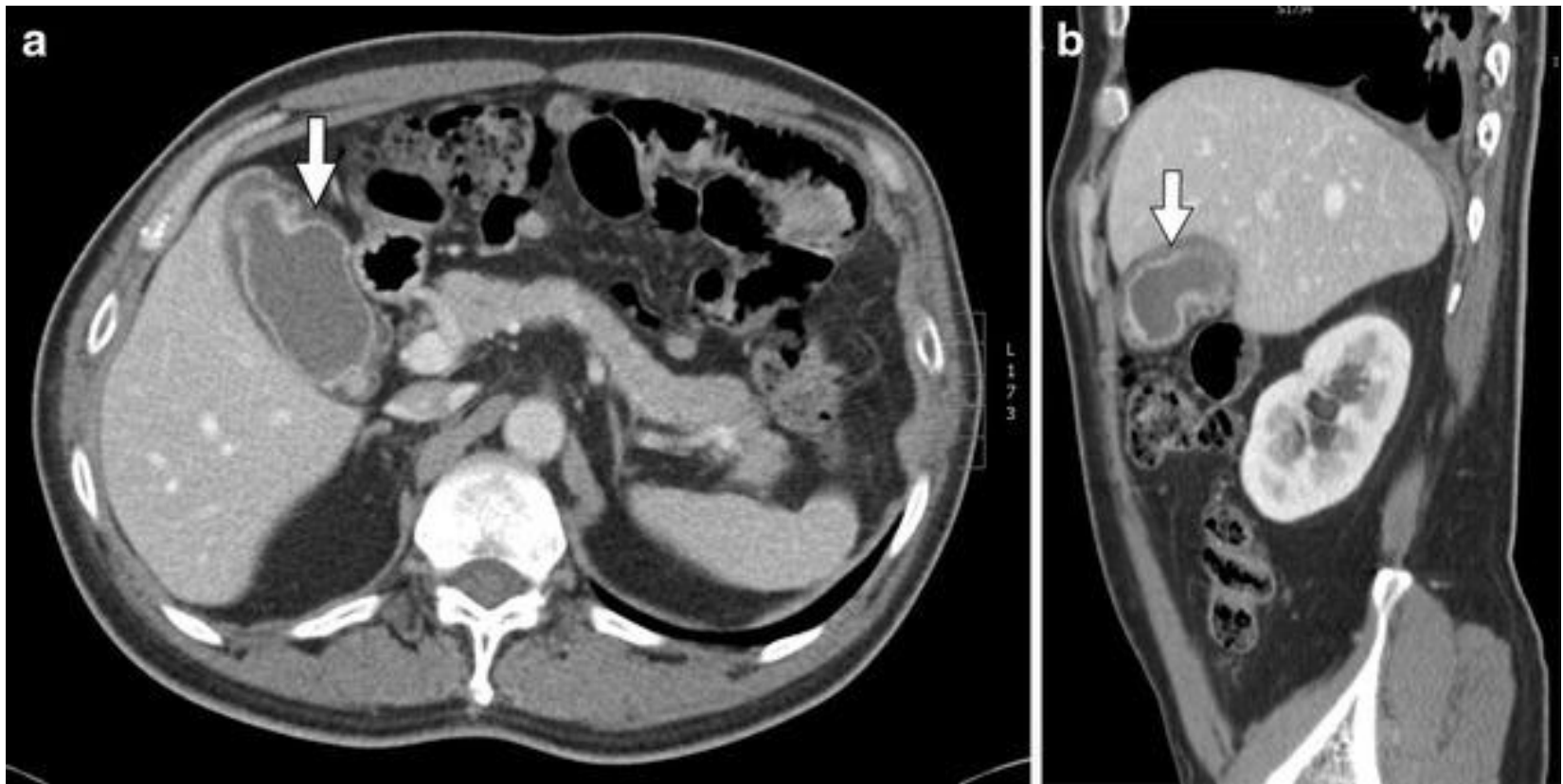
Toxicité Biliaire

- Vésicule
 - Cholécystite aiguë alithiasique
 - Œdème de la paroi vésiculaire
 - Perforation vésicule
- VB
 - Inflammation
 - Sclérose
 - Stase Biliaire

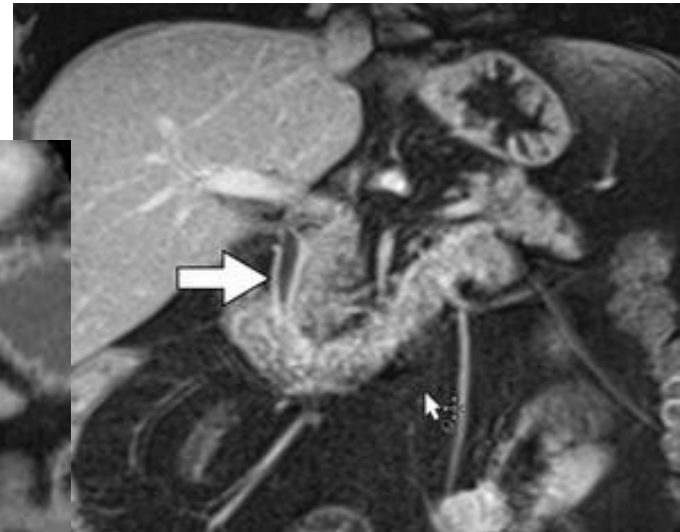
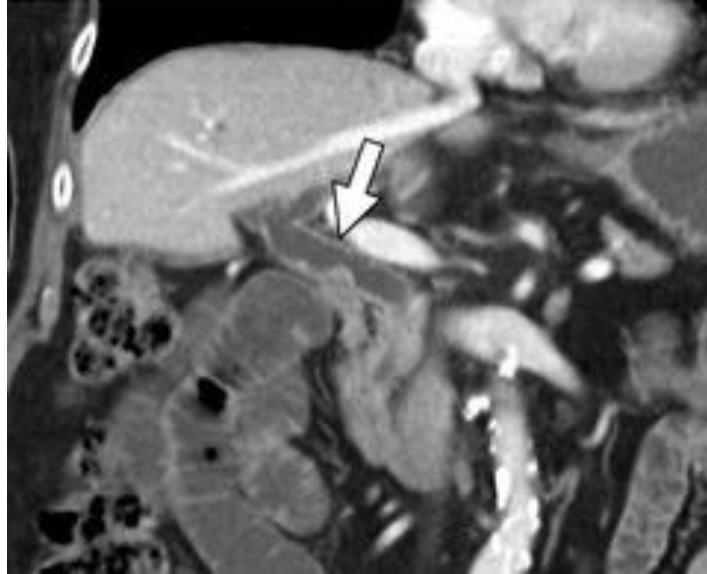
Toxicité Biliaire



Toxicité Biliaire



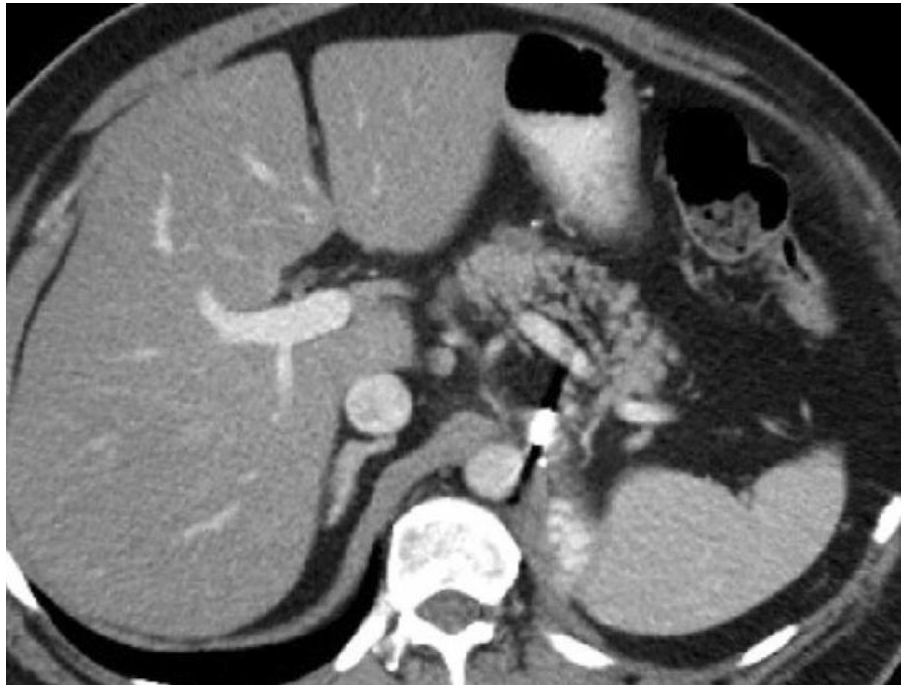
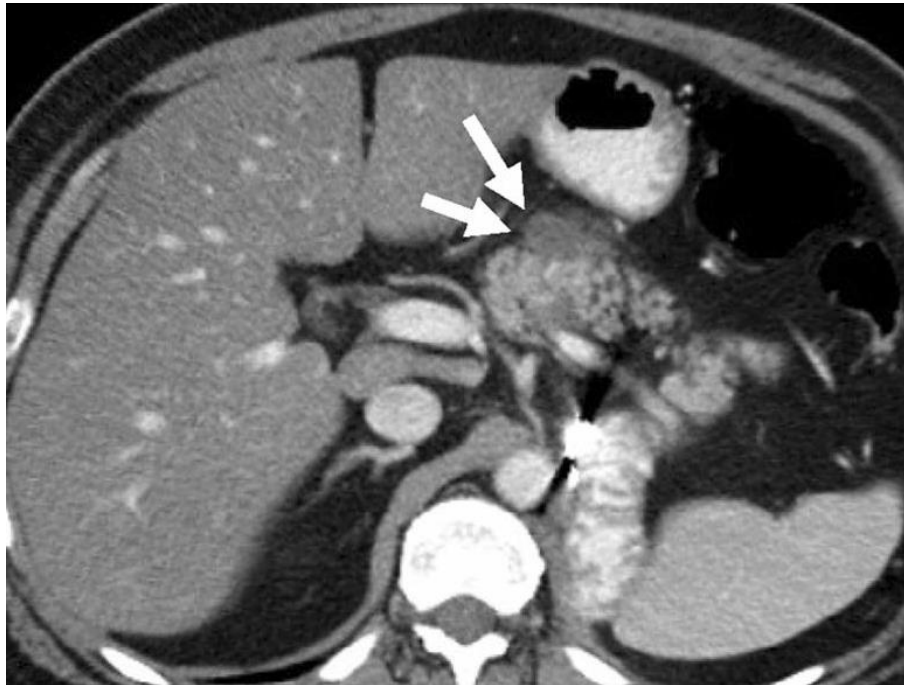
Toxicité Biliaire



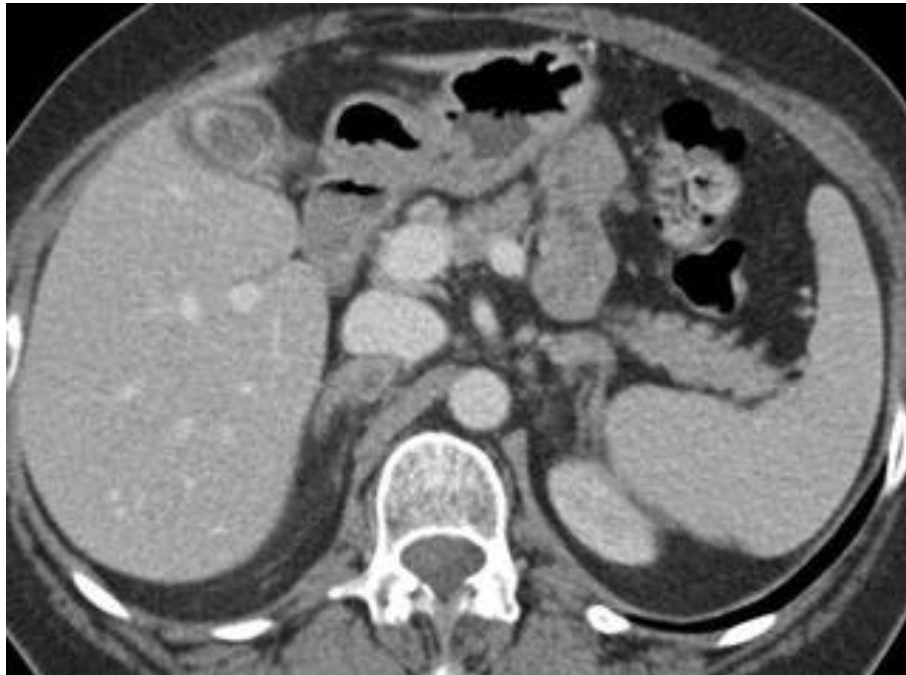
Toxicité Pancréatique

- Pancréatite aigue
- Pancréatite atrophique
- Autres atteintes du pancréas

Toxicité Pancréatique



Toxicité Pancréatique



Patiente 59 ans, traitée pour un cancer bronchique



Pancréatite aigüe intersituelle

Toxicité Pancréatique



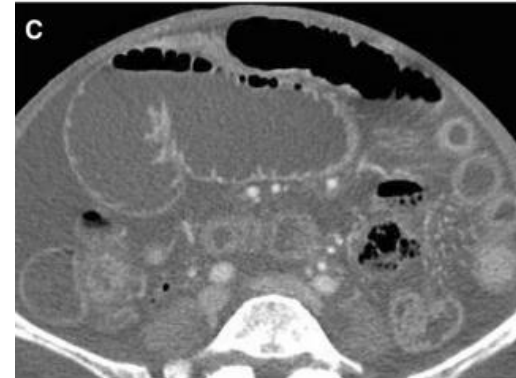
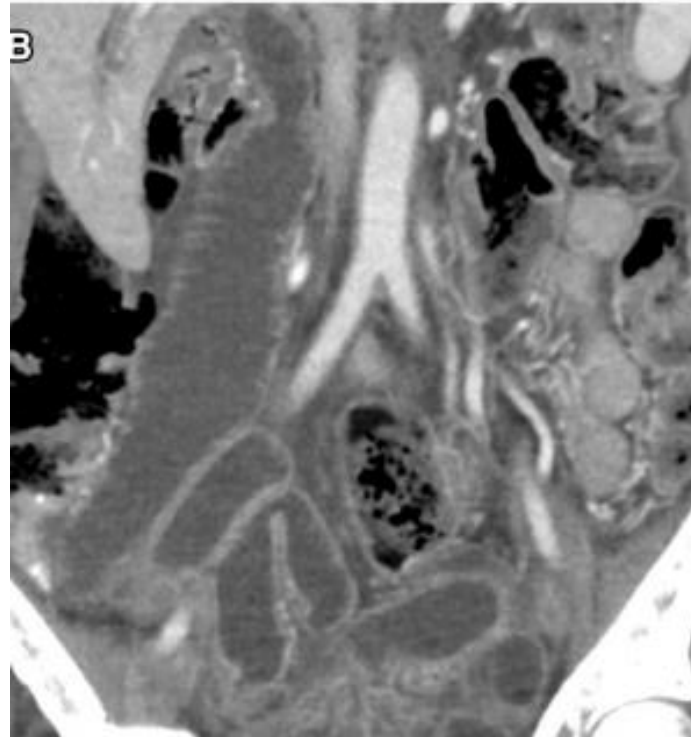
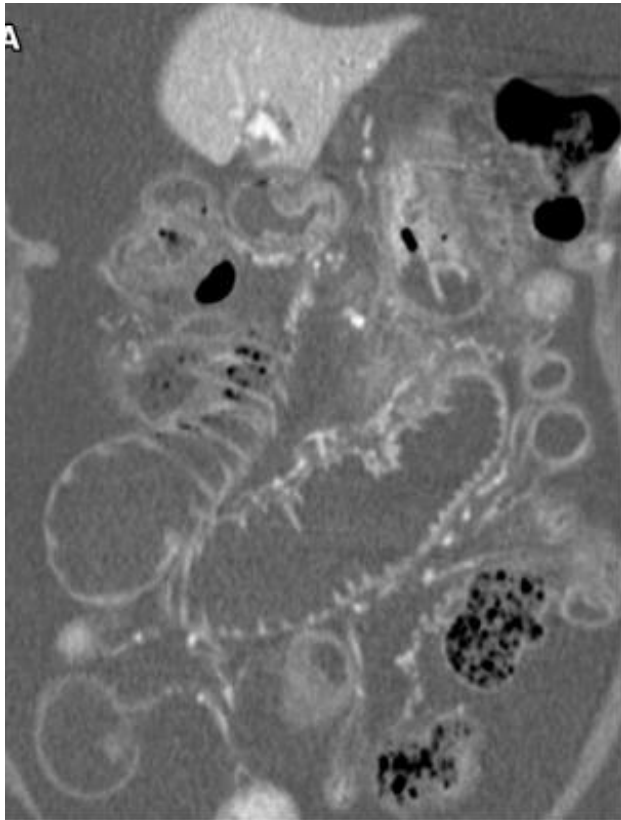
Toxicité sur le Tube Digestif

- Intestin et colon
 - Ileus
 - Entérocolite neutropénique
 - Entérocolite ischémique
 - Pneumatose intestinale
 - Perforation gastro intestinale
- Colon : colite pseudo membraneuse
- Mesentère : mésentérite sclérosante

Toxicité sur le Tube Digestif

- Ileus
 - Dilatation diffuse ou localisée
 - Fréquent
 - Peu d'apport per os
 - Utilisation d'antiémétiques
 - Mécanisme : drogues cytotoxiques : effets ischémiques

Toxicité sur le Tube Digestif



Toxicité sur le Tube Digestif

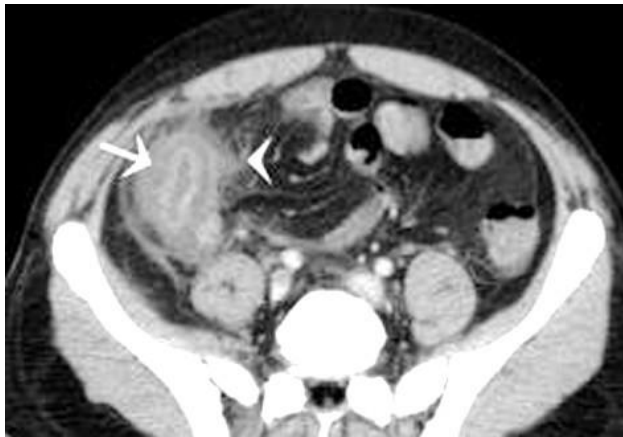
Entérocolite neutropénique

- Chimiothérapies
- Perte de l'intégrité de la muqueuse associée à une neutropénie
- Survient 7 à 15 jours, qd taux le plus bas de neutrophiles
- Typhlite : qd atteinte uniquement du caecum

Toxicité sur le Tube Digestif

Entérocolite neutropénique

- **Typhlite neutropénique** (Entérocolite neutropénique)
Chimiothérapie pour hémopathies, et tumeurs solides : sein, poumon, cancer colo rectal, cancer ovarien



Shahni L. Typhlitis , a neutropenic complication. BMJ case reports, 2012

Eun Hj et al. Tuberc respi dis 2012

Junpaparp P et al. BMJ rep 2013

Toxicité sur le Tube Digestif

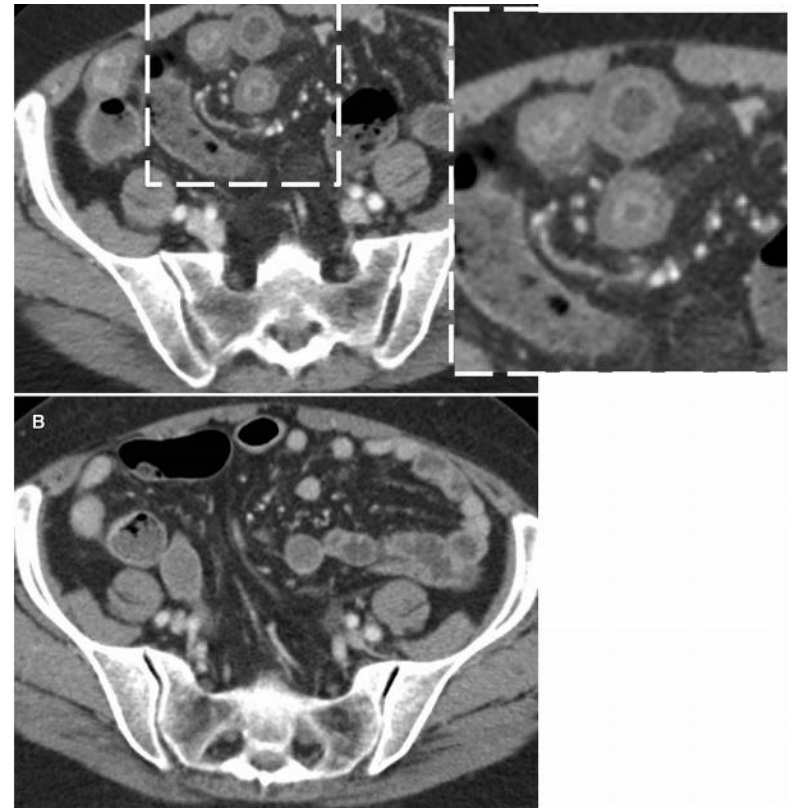
Entérocolite neutropénique



Toxicité sur le Tube Digestif

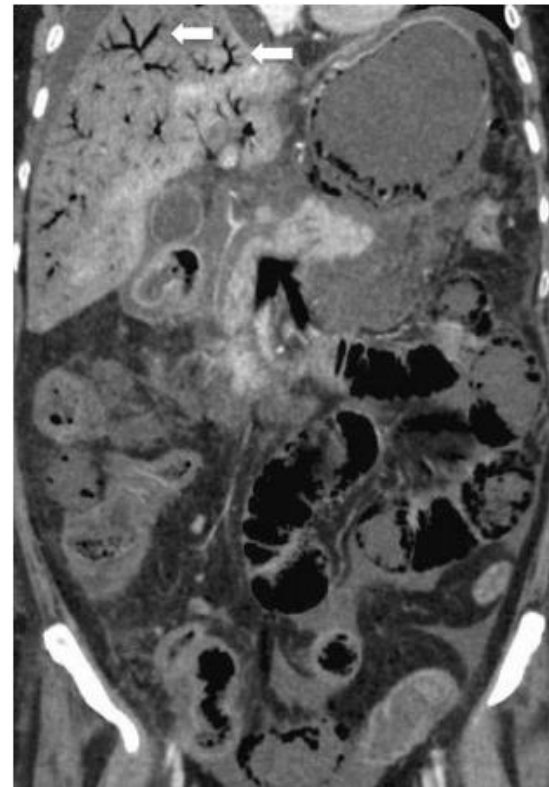
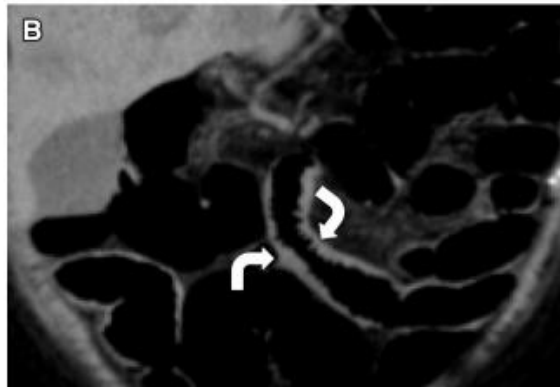
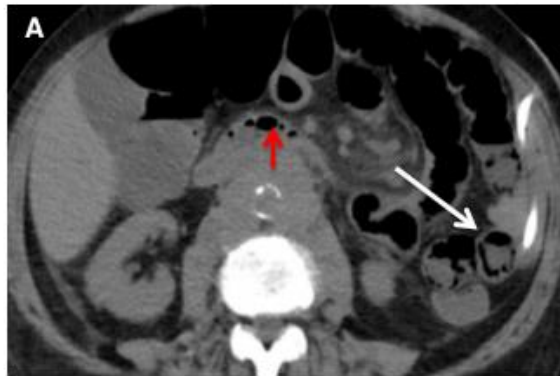
Entérocolite ischémique

- Survient principalement après administration de taxanes
- Epaississement en cible des anses mais avec recherche de Clostridium difficile négative
- Signe de la cible, pneumatose intestinale aéroportie, aëromésentérie
- Distribution topographie de l'atteinte ne suit pas les axes vasculaires et peut toucher n'importe quel segment



Toxicité sur le Tube Digestif

Entérocolite ischémique



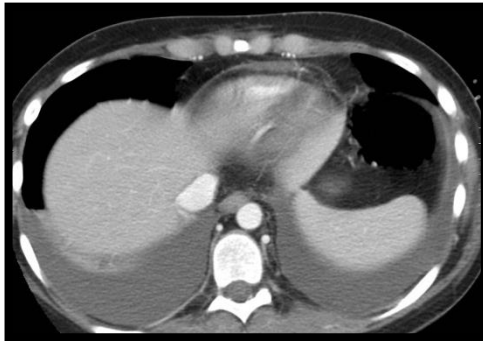
Toxicité sur le Tube Digestif

Pneumatose intestinale

- Physiopathologie
 - Nécrose
 - Interruption de la muqueuse
 - Augmentation de la perméabilité de la muqueuse
 - Maladies chroniques pulmonaires obstructives
- ChimioT : dommages sur la muqueuse

Toxicité sur le Tube Digestif

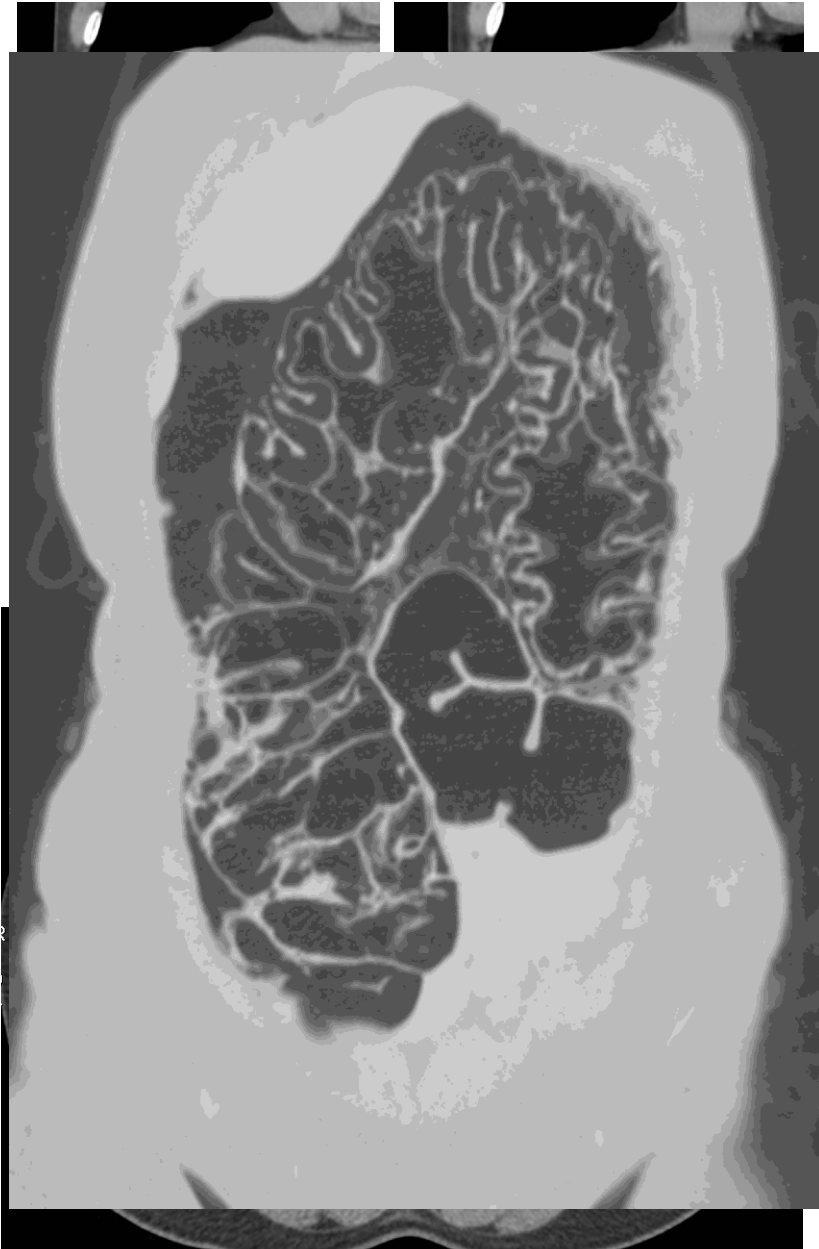
Pneumatose intestinale



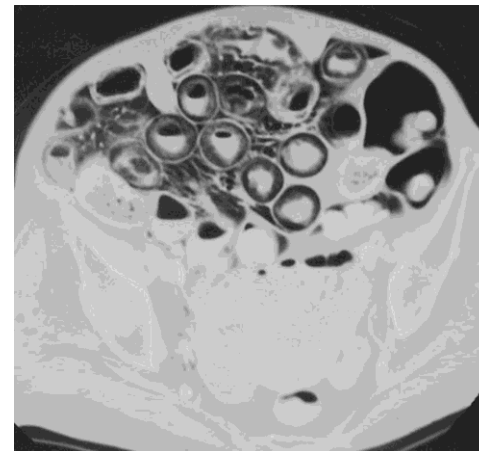
Toxicité sur le Tube Digestif

Pneumatose intestinale



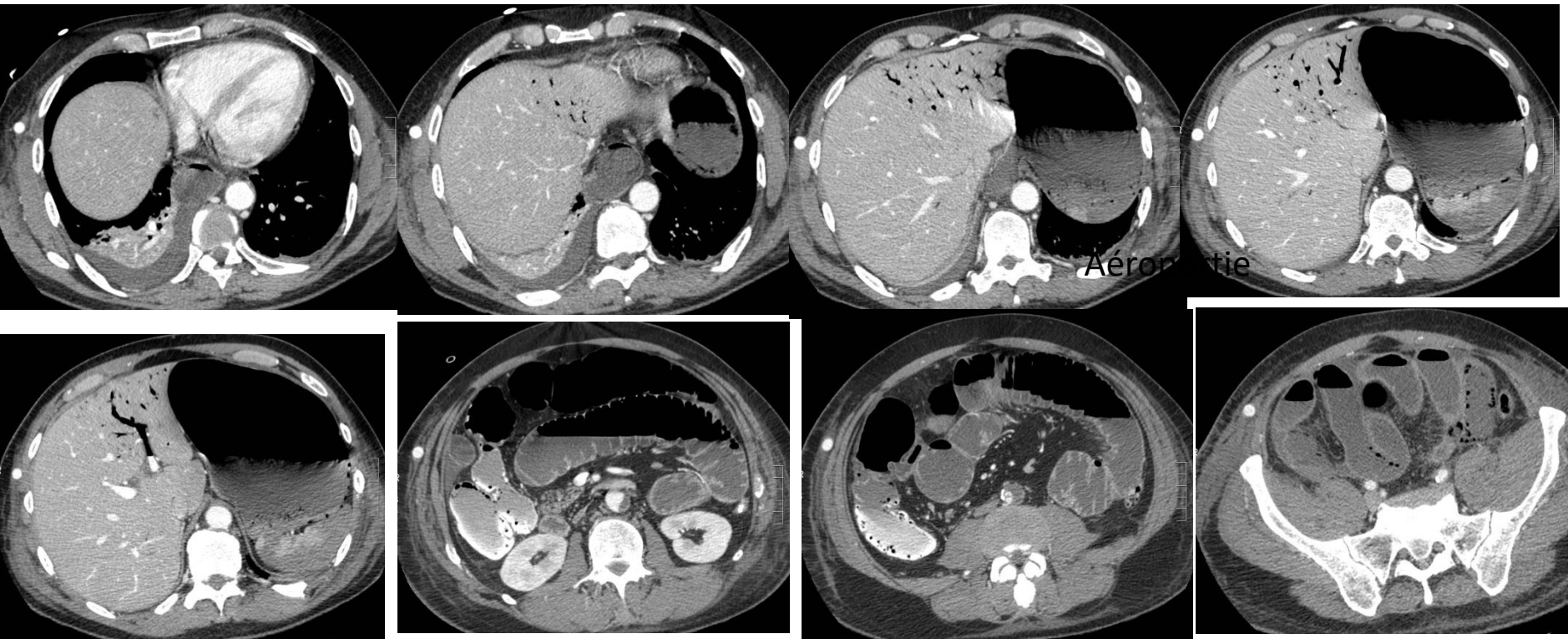


- Multiple kystes gazeux
 - Sous muqueux
 - Sous séreux
 - Mésosigmoïdiens/mésocoliques
- Mécanisme : brèche muqueuse puis activité bactérienne productrice de gaz → kystes
- Association :
 - Insuffisance respiratoire chronique +++ (BPCO, maladie de Steinert...)
 - Sténose ulcéreuse du bulbe
 - Ulcère gastrique
 - Transplantation d'organes



Toxicité sur le Tube Digestif

Pneumatose intestinale



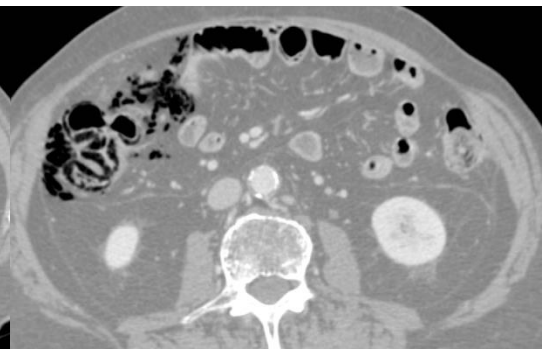
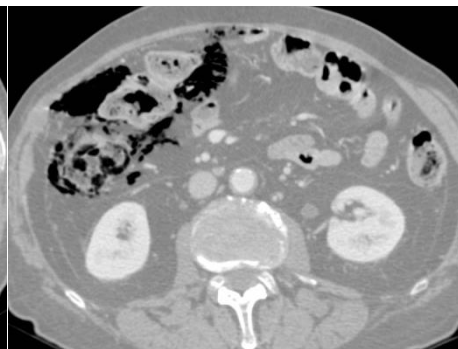
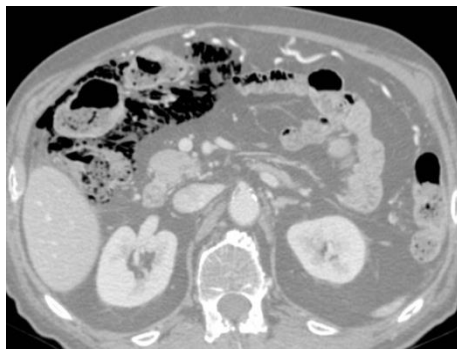
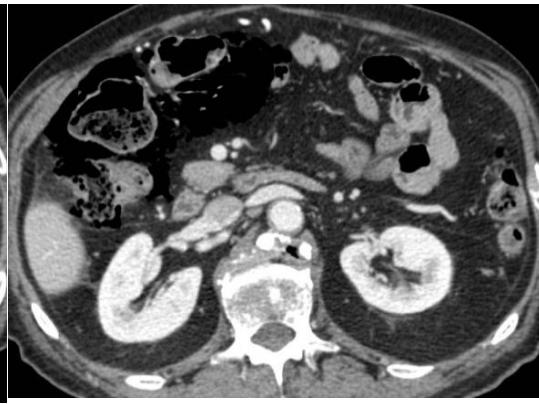
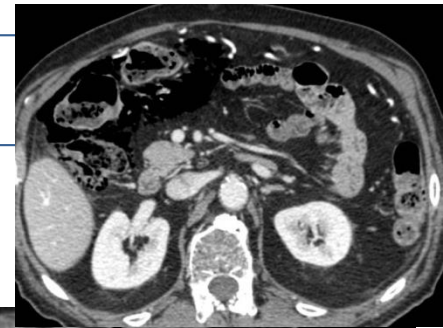
Distension gastrique et grêlique, NHA

Pneumatose pariétale d'anses grêles

Toxicité sur le Tube Digestif

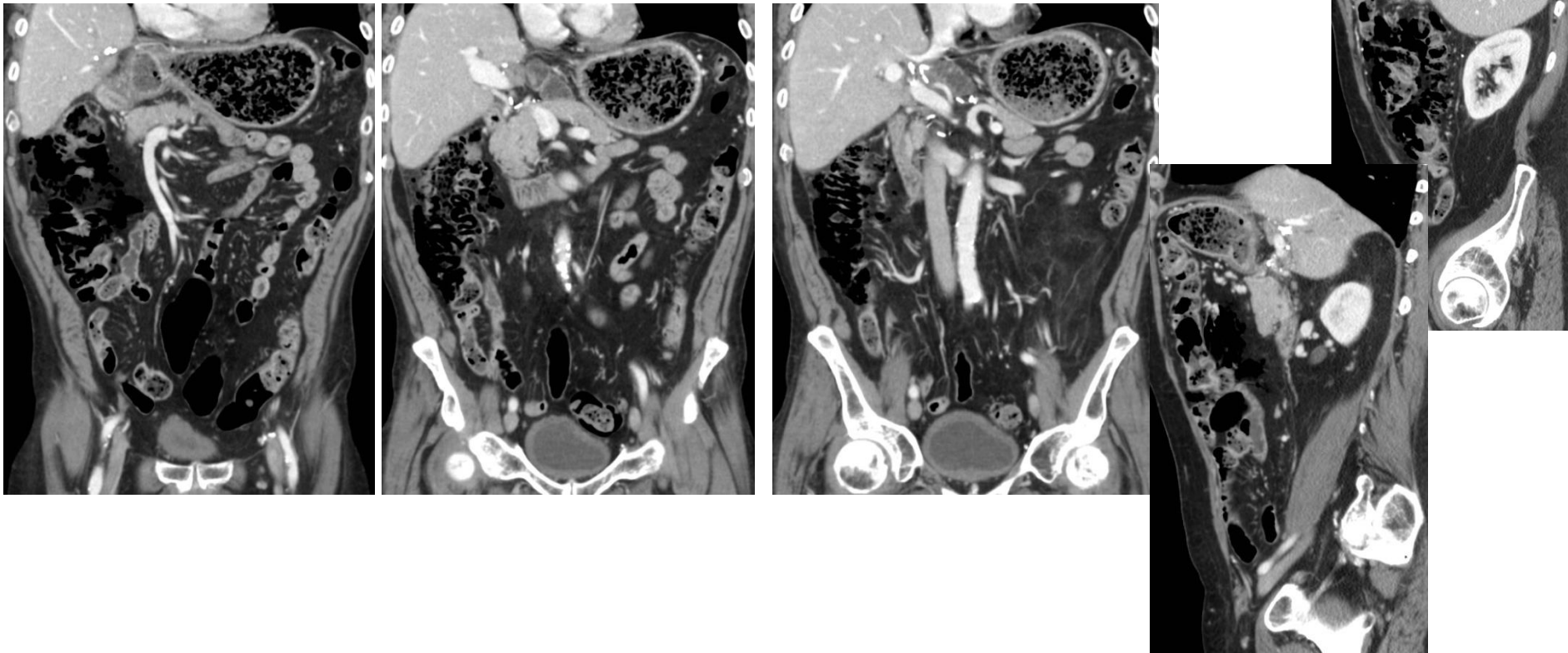
Pneumatose intestinale

Homme 76 ans
CCK vésiculaire
Chimiothérapie en cours



Toxicité sur le Tube Digestif

Pneumatose intestinale



Toxicité sur le Tube Digestif

Forme primaire est rare
Le plus souvent secondaire

Conditions Associated with Pneumatosis

Obstruction

Pyloric obstruction or stenosis
Bowel obstruction
Volvulus

Peptic ulcer disease

Necrotizing enterocolitis

Inflammation

Crohn disease
Ulcerative colitis
Infectious or parasitic (particularly AIDS-related)
condition
Pseudomembranous colitis
Diverticulitis
Caustic ingestion

Vascular condition

Ischemia or infarction
Diabetes

Collagen vascular disease

Scleroderma
Systemic lupus erythematosus
Dermatomyositis

Malignancies

Gastrointestinal cancer
Leukemia or lymphoma
Extraintestinal malignancies

Trauma

Surgery, anastomosis or bypass
Endoscopy
Penetrating or blunt injury
Enema studies, barium or other

Drugs

Steroids
Chemotherapy
Other

Pulmonary disease

Asthma
Chronic obstructive pulmonary disease
Cystic fibrosis

Idiopathic

Other

Whipple disease
Amyloidosis
Complication of transplantation

Cyclophosphamide
cytarabine
vincristine
doxorubicine
daunorubicine
etoposide
docetaxel
irinotecan
cisplatine
...

Note.—AIDS = acquired immunodeficiency syndrome. From references 2, 4, 5, and 8.

Effet cytotoxique de la chimiothérapie sur l'épithélium intestinal

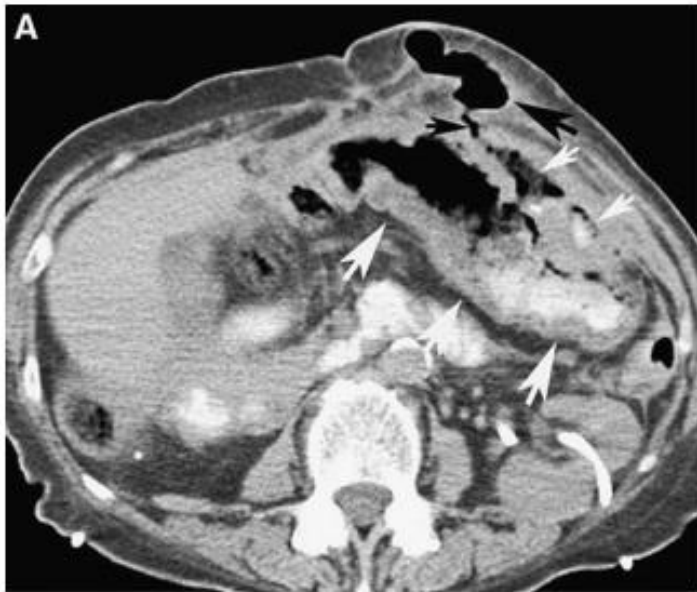
Toxicité sur le Tube Digestif

Perforation gastro intestinale

- Antiangiogéniques : bevacizumab
- Taux de perforation: 1,7%
- Fistules +++ peuvent être présentes

Toxicité sur le Tube Digestif

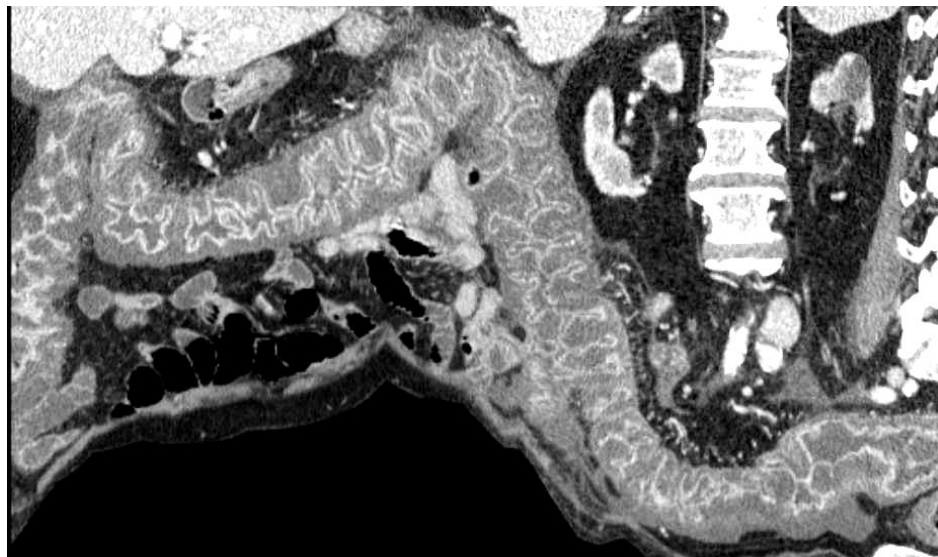
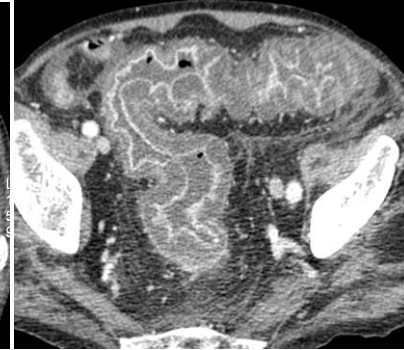
Perforation gastro intestinale



Patiente 59 ans, traitée pour un cancer
de l'ovaire
Après 6 cycles de beva

Toxicité sur le Tube Digestif

Colite pseudo membraneuse



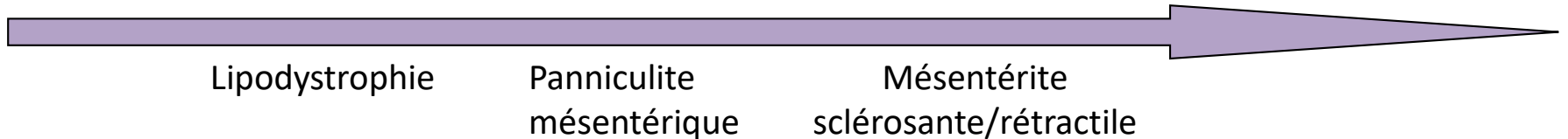
Toxicité sur le Tube Digestif

Mésentérite sclérosante

- Panniculite mésentérique
- Mésentérite rétractile

Stade initial

Stade terminal



Akram S et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007
Daskalogiannaki M et al. AJR 2000
Horton KM et al. Radiographics 2003
Wats SY et al. Clin Radiol 2006
Valls C et al. AJR 2000

Toxicité sur le Tube Digestif

Mésentérite sclérosante

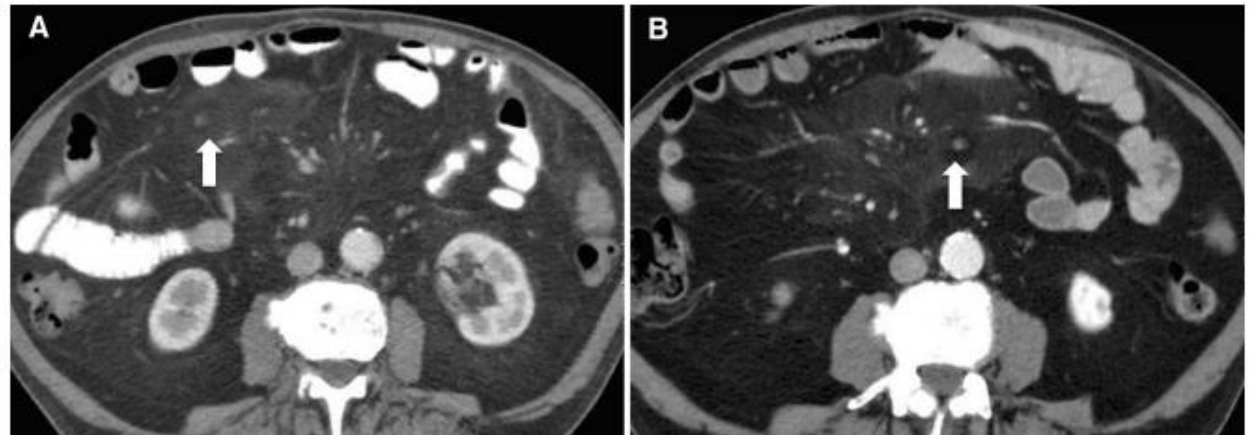
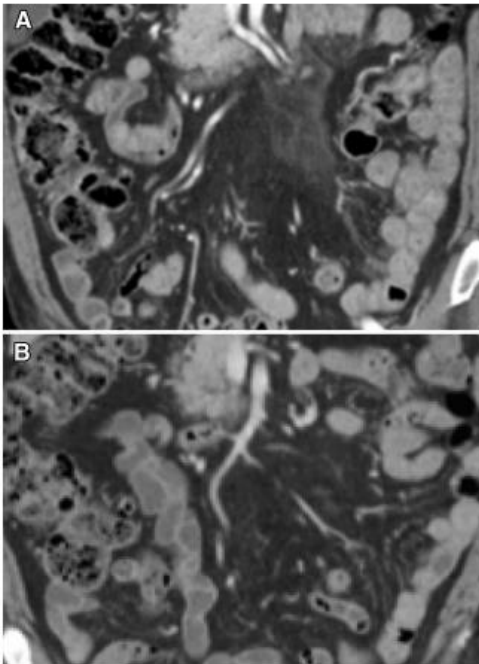
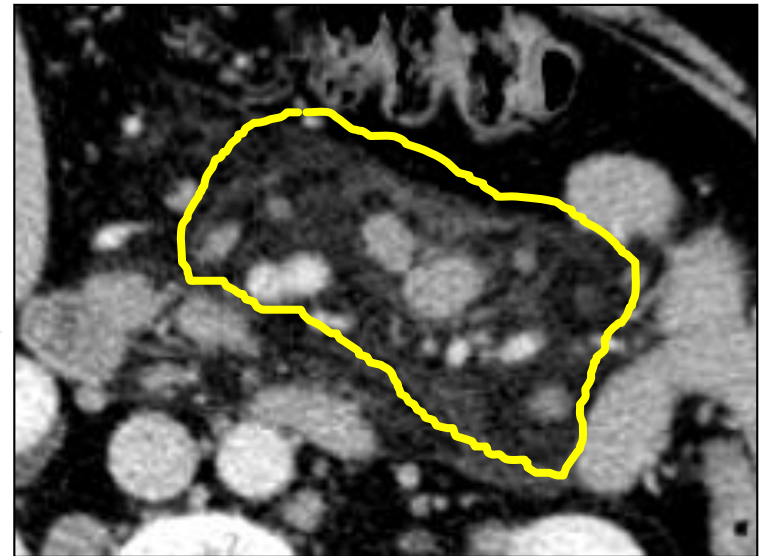
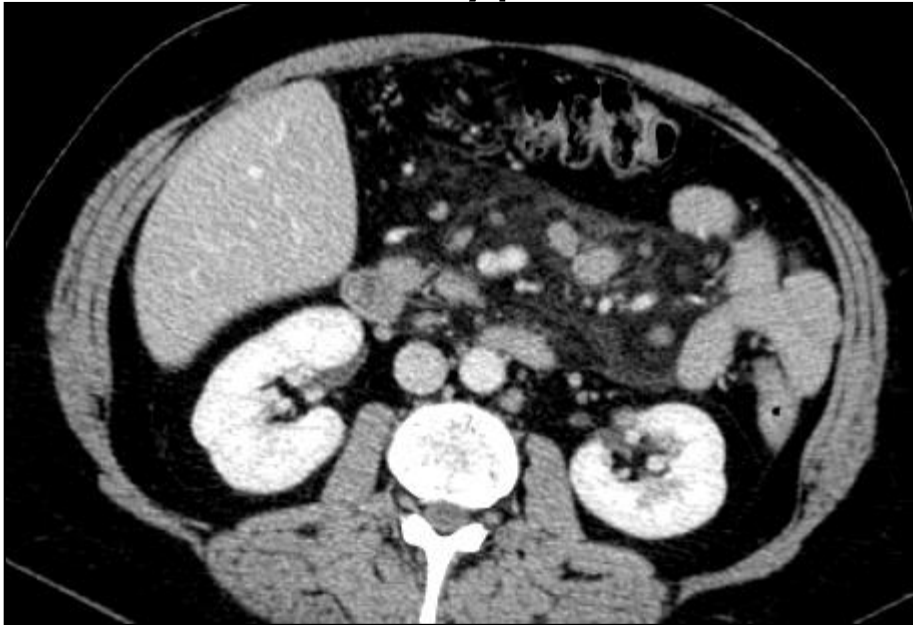


Fig. 13. Coronal contrast-enhanced CT images of a 76-year-old female with thyroid cancer on axitinib showing diffuse haziness of the mesenteric root with small lymph nodes measuring up to 4 mm at **A**, initial imaging, and **B** 5 months later. Findings are consistent with sclerosing mesenteritis.

Toxicité sur le Tube Digestif

Mésentérite sclérosante

① Hyper densité du tissu adipeux du mésentère



- Caractéristiques

- Graisse mésentérique : densité \uparrow (- 40 à - 60 UH) , en comparaison avec la graisse sous cutanée, rétro péritonéale (- 100 à - 160 UH)

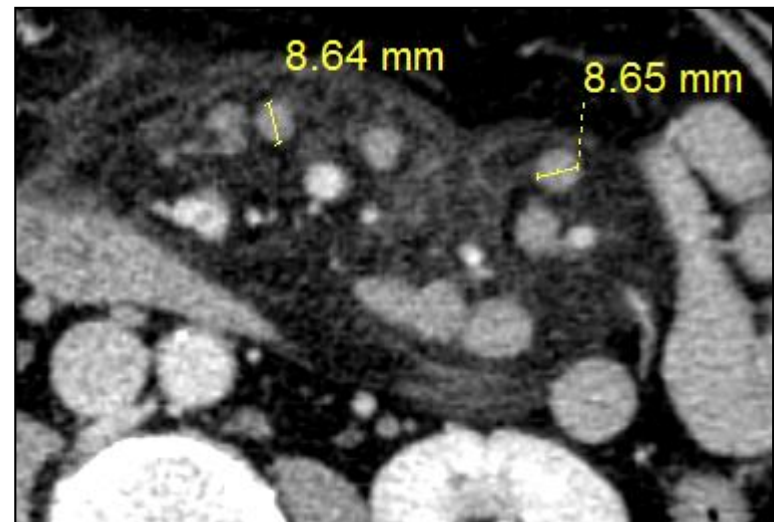
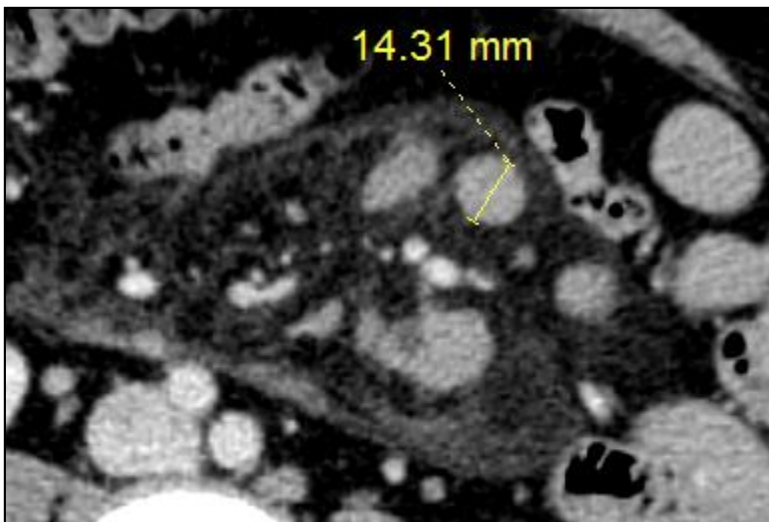
- Localisation privilégiée : racine du mésentère, vers le jéjunum +++

- Refoule les anses intestinales avoisinantes, enveloppe les vaisseaux mésentériques

Toxicité sur le Tube Digestif

Mésentérite sclérosante

② Nodules

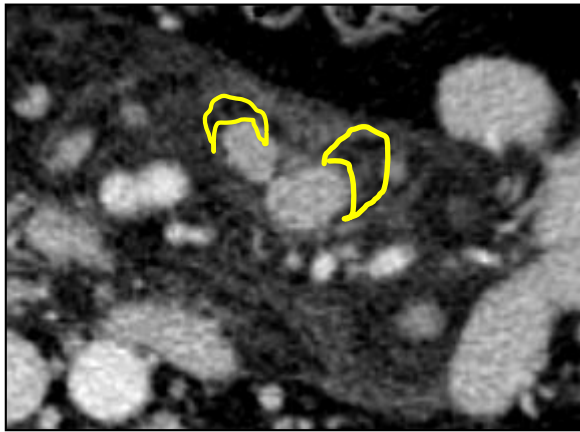


- Ganglions
- Diamètre < 10 mm, sinon suspect

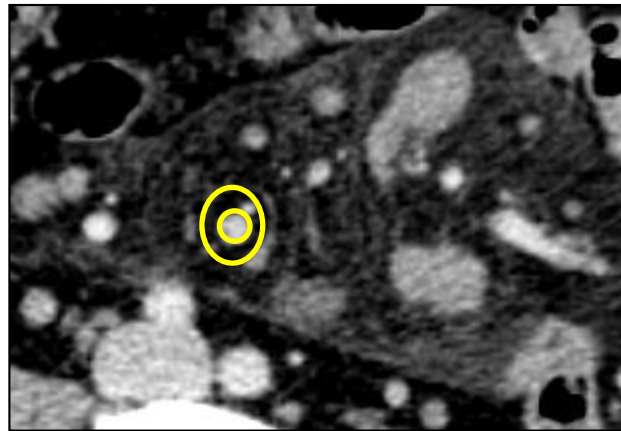
Toxicité sur le Tube Digestif

Mésentérite sclérosante

③ Signe du « Fat Halo »



Nodules



VMS



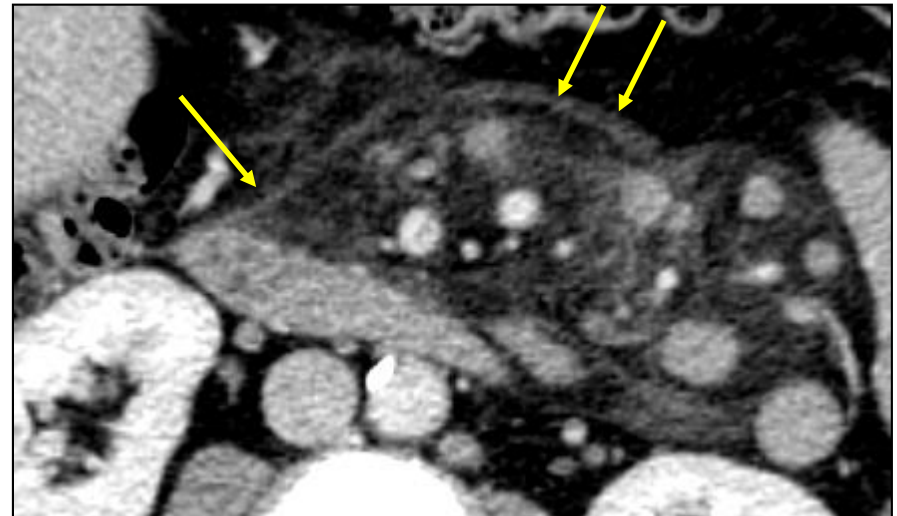
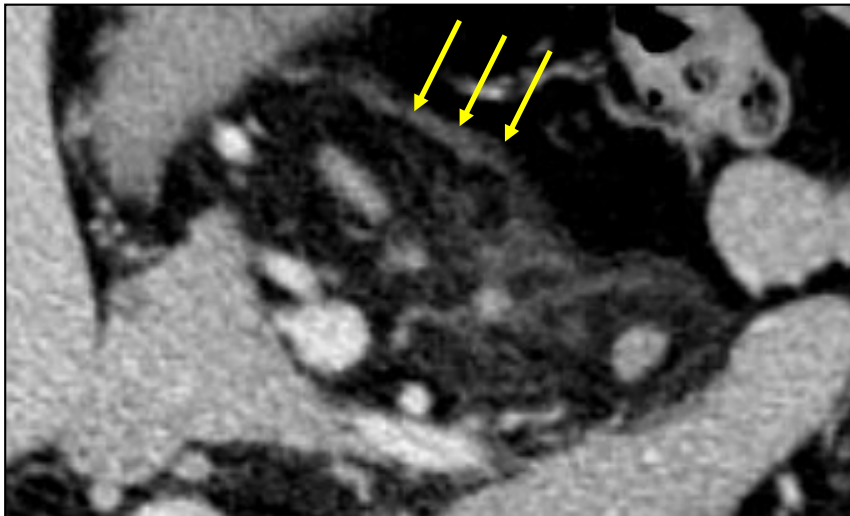
AMS

- Préservation d'un anneau de tissu adipeux de densité « normale », avec un tissu adipeux environnant hyper dense
- Autour :
 - Des vaisseaux mésentériques
 - Des nodules

Toxicité sur le Tube Digestif

Mésentérite sclérosante

④ Pseudo capsule



- Ligne hyperdense séparant la graisse pathologique et la graisse normale
- Epaisseur ≈ 3 mm (Lefkopoulos A. et al, JFR 2006) variable entre 1-8 mm
- Continue ou discontinue

Toxicité Pulmonaire

Pneumopathie d'hypersensibilité

- Pneumopathie non infectieuse
- Infiltration non infectieuse, non maligne
- Effet de classe associé aux dérivés de la rapamycine
- Début : 2 à 6 mois après mise en route TTT
- Pathogénèse : hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T ?
- Peut être asymptomatique ou hypoxie, épanchement pleural, toux, dyspnée

Toxicité Pulmonaire

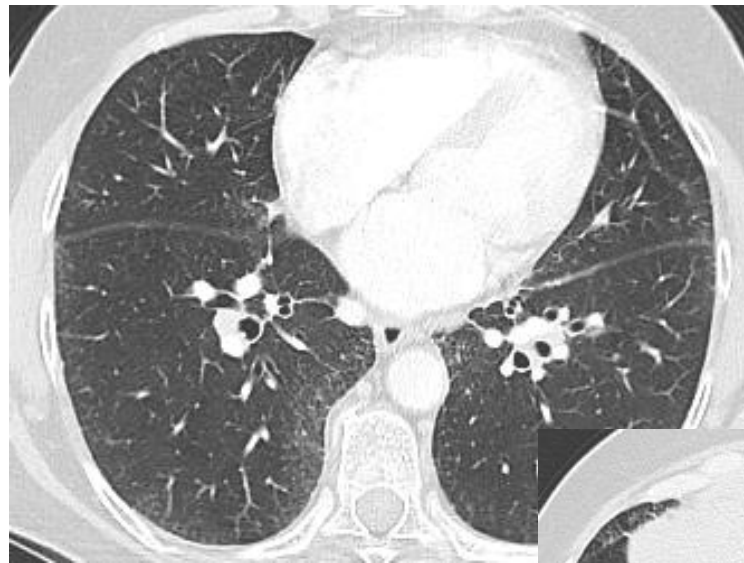
Pneumopathie d'hypersensibilité



Patiente de 64 ans porteuse d'un cancer du rein métastatique

Toxicité Pulmonaire

Pneumopathie d'hypersensibilité

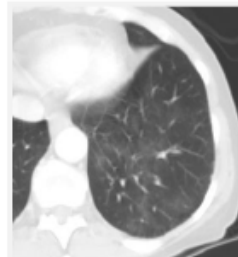


Toxicité Pulmonaire

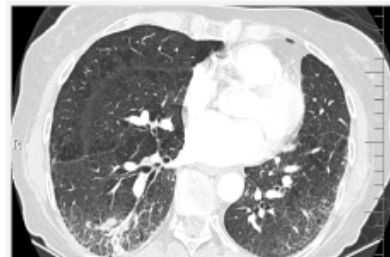
Pneumopathie non-infectieuse Présentation clinique

- Infiltration non-infectieuse, non-maligne des poumons
- Effet de classe associé aux dérivés de la rapamycine
- Début généralement dans les 2 à 6 mois après le début du traitement
- Pathogénèse: ??? Hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T ???
- Peut être asymptomatique, ou se présenter sous forme
 - d'hypoxie, épanchement pleural, toux, dyspnée
- La plupart du temps symptômes légers ou modérés, mais quelques cas mortels...

Consolidation aérienne



Opacités en verre dépoli

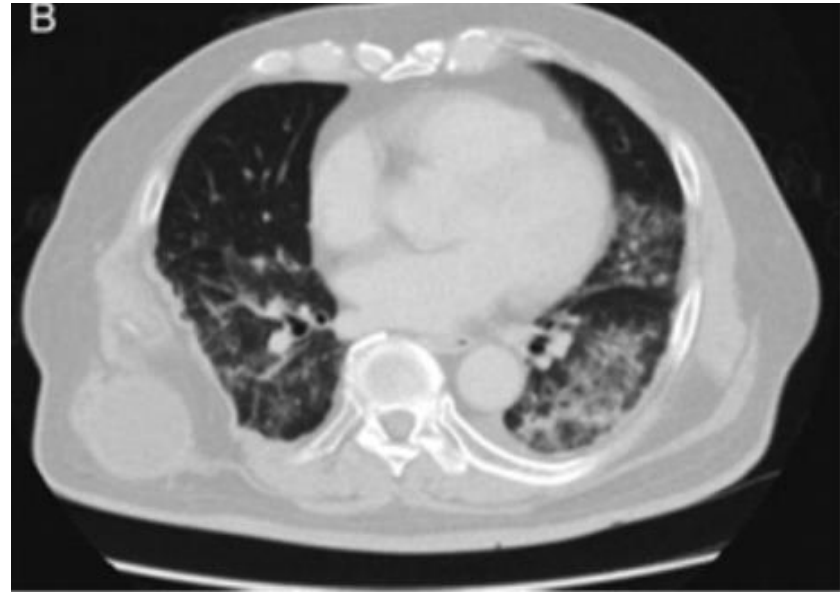


1. Porta C et al. *Eur J Cancer*. 2011;47:1287-1298.
 2. White DA et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:396-403.
 3. Soefje SA et al. *Targ Oncol*. 2011;6:125-129.
- Afinitor [prescribing information]. EMEA: Novartis; 2012.

Cliniques universitaires Saint-Luc – François Duhoux

Y penser systématiquement notamment en cas de prise d'Everolimus

Toxicité Pulmonaire



From: Patterns of Interstitial Lung Disease During Everolimus Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Jpn J Clin Oncol. 2012;42(5):442-446. doi:10.1093/jjco/hys033

Jpn J Clin Oncol | © The Author 2012. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Toxicité Pulmonaire

INTERNAL  MEDICINE

□ CASE REPORT □

Two Cases of Everolimus-associated Interstitial Pneumonia in Patients with Renal Cell Carcinoma

Kentarou Akata¹, Kazuhiro Yatera¹, Hiroshi Ishimoto¹, Minako Kozaki¹, Kei Yamasaki¹,
Shuya Nagata¹, Chinatsu Nishida¹, Takeshi Yoshida², Toshinori Kawanami¹,
Tetsuro Matsumoto² and Hiroshi Mukae¹

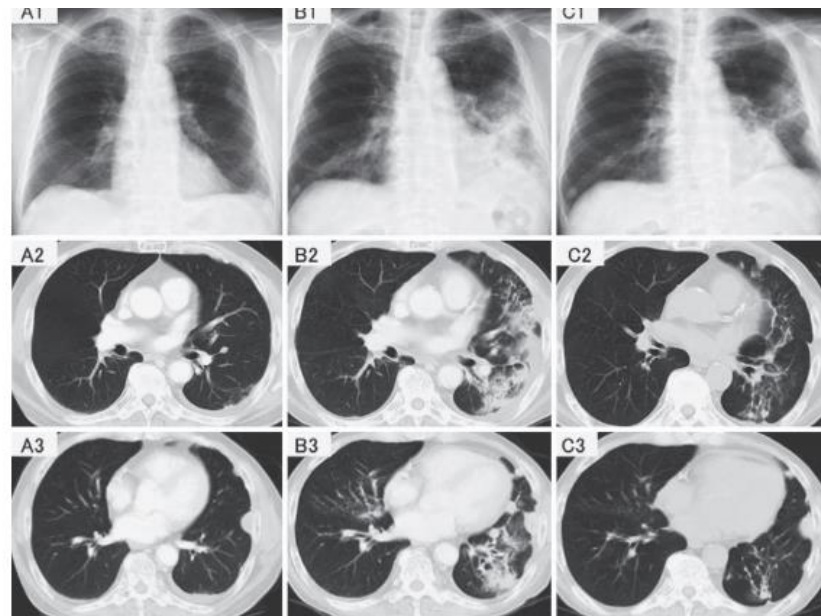
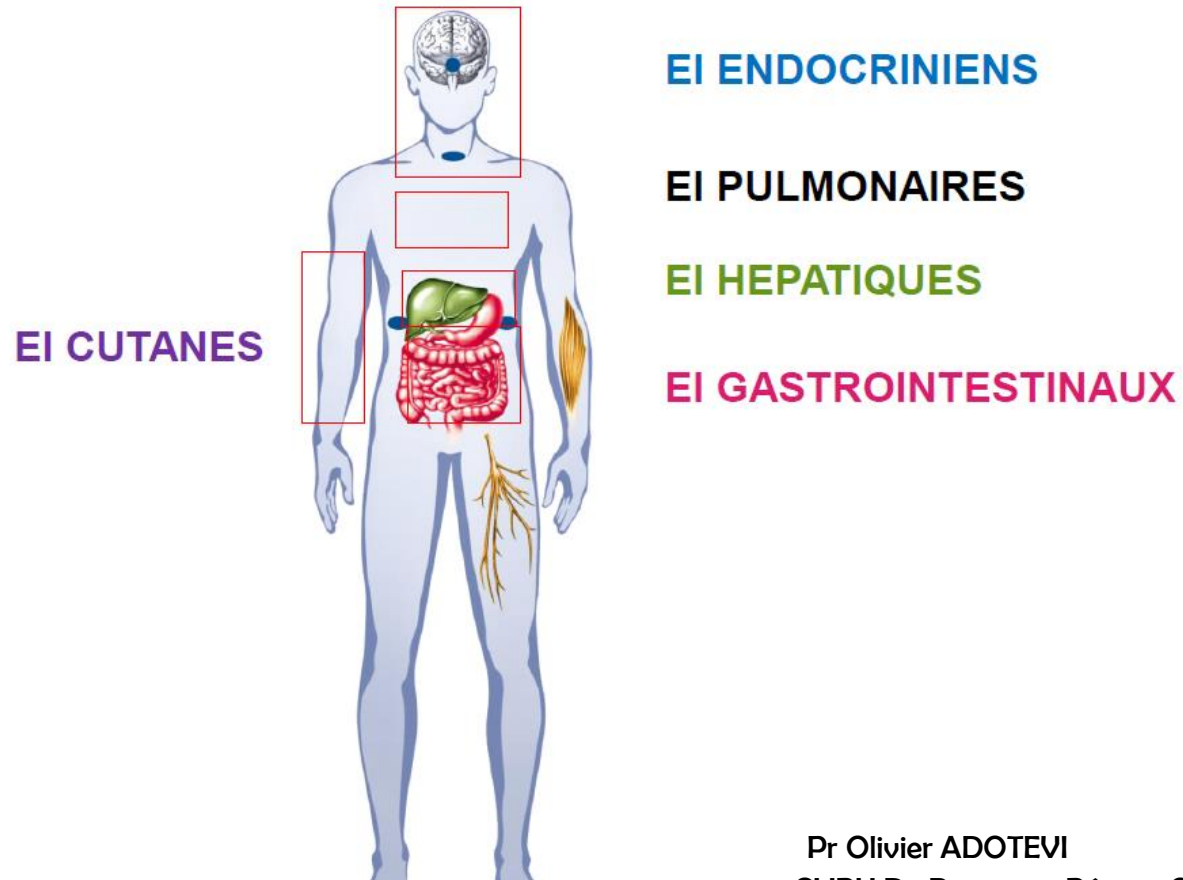


Figure 1. The clinical course of Case 1. A: A chest radiograph (A1) and CT images (A2 and 3) before the initiation of everolimus treatment, showing pleural nodular lesions in the left lung. B: A chest radiograph (B1) and CT images (B2 and 3) four months after the start of everolimus treatment, showing consolidations and ground-glass attenuations predominantly in the left lung. C: A chest radiograph (C1) and CT images (C2 and 3) 10 days after the corticosteroid treatment, showing improved radiological findings, with linear and reticular opacities predominantly in the left lung.

Effets secondaires de l'immunothérapie

Effets secondaires : dvp d'une auto immunité



Effets secondaires de l'immunothérapie

Effets secondaires : dvp d'une auto immunité

EI GASTRO-INTESTINAUX

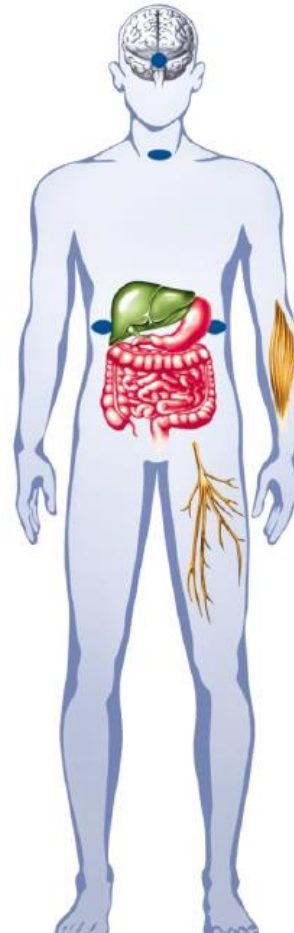
- Diarrhées
- Douleur abdominale
- Présence de sang ou mucus dans les selles

EI CUTANES

Prurit
Rash (éruption cutanée)
Desquamation

EI HEPATIQUES

- Anomalies des **enzymes hépatiques** (ASAT, ALAT) ou bilirubine totale
- **Ictère**



EI ENDOCRINIENS

Hypophyse thyroïde surrénale

- Fatigue
- Maux de tête
- Troubles psychiques
- Hypotension
- Diabète

EI PULMONAIRES

Pneumopathie interstitielle (Toux, dyspnée...)

EI RENAUX

Oligo-anurie

Take Home Messages

- Connaître les effets secondaires aux TTT en oncologie
- **Y penser en interprétant dans le contexte+++**
- **Implications cliniques majeures**
 - Foie : stéatose, stéato hépatite, Lésions focales : péliose, HNR
 - Tube Digestif : infections, perforation, pneumatose intestinale
- **Implications cliniques : réduction des doses TTT**
 - Biliaires
 - Pancréatiques
 - Thoraciques : **Pneumopathie d'hypersensibilité**

Part II- Chimiothérapie en Onco Hématologie

Pneumocystose

Infection parasitaire à *Pneumocystis jiroveci* (protozoaire)

Patients **immunodéprimés** +++

-VIH (CD4 < 200/mm³) = infection opportuniste la + fréquente

-transplantés

Clinique : AEG, fièvre, toux, dyspnée +/- hypoxémie

Diagnostic :

Examen direct du LBA : exsudat avec présence de kystes de *P. jiroveci* en coloration de Gomori-Grocott

Imagerie :

Syndrome interstitiel :

Opacités micronodulaires ou réticulo-nodulaires

Atteinte bilatérale symétrique

Verre dépoli associé à un épaissement des septas interlobulaires (crazy paving)

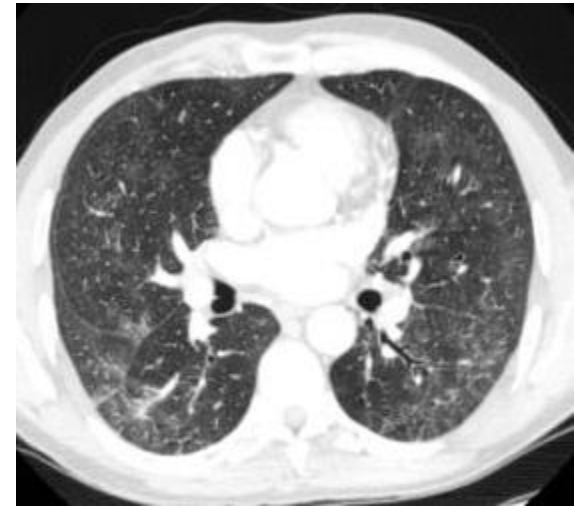
Epargne sous-pleurale

Lésions kystiques plus tardives, prédominant aux apex

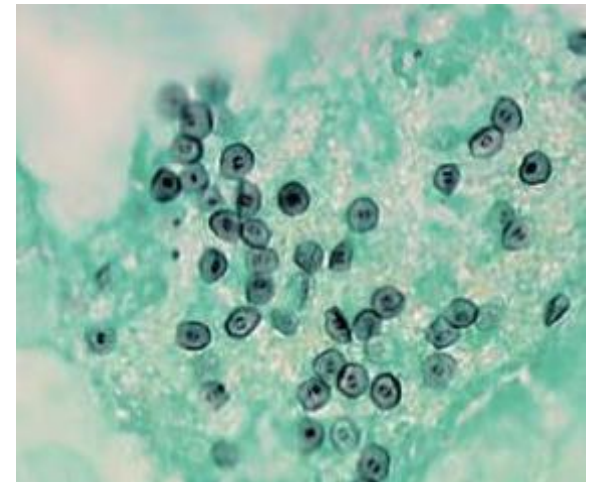
⇒ risque de pneumothorax

Evolution fibrosante possible

En règle générale : pas d'adénomégalie hilare

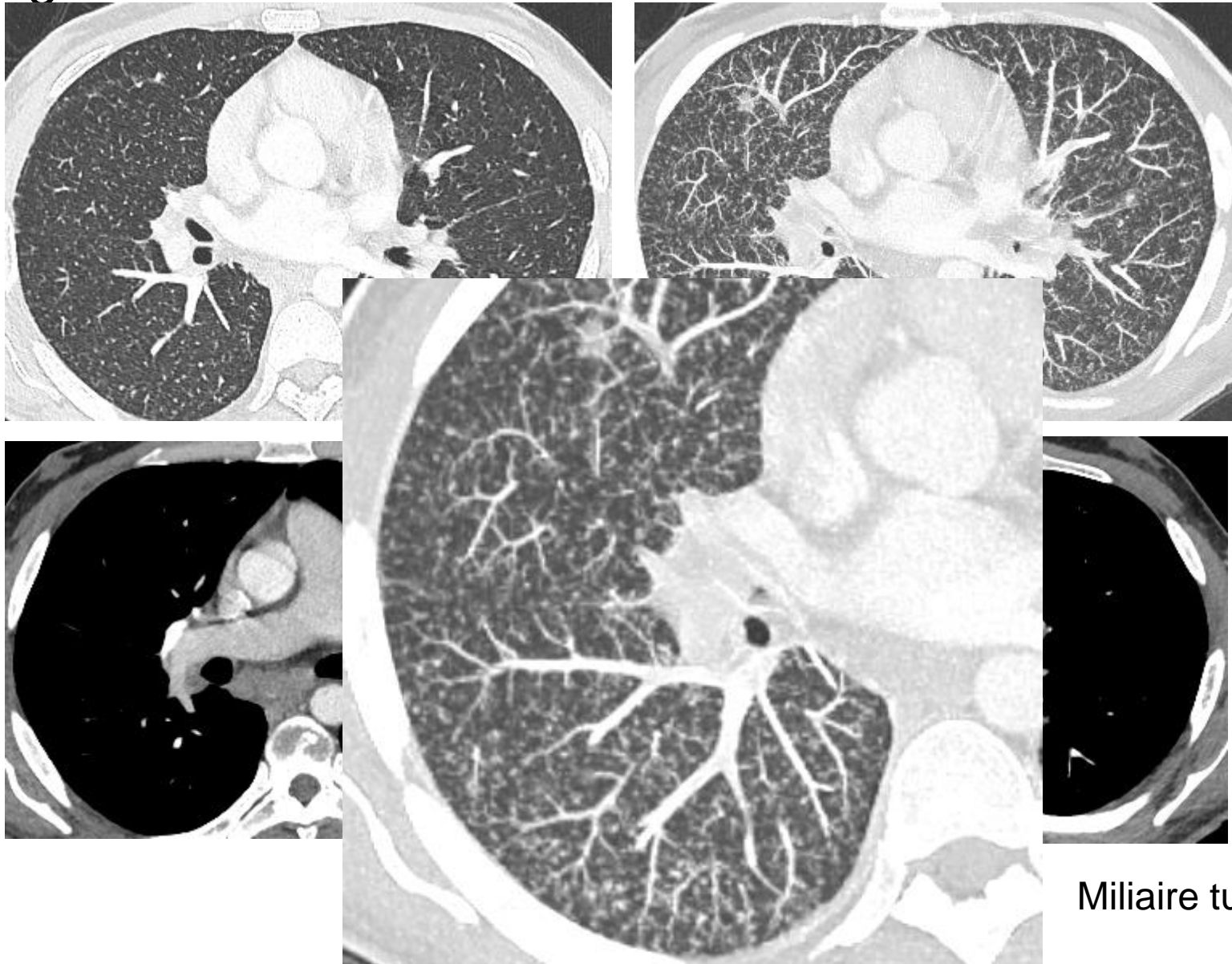


Pneumocystose confirmée sur LBA

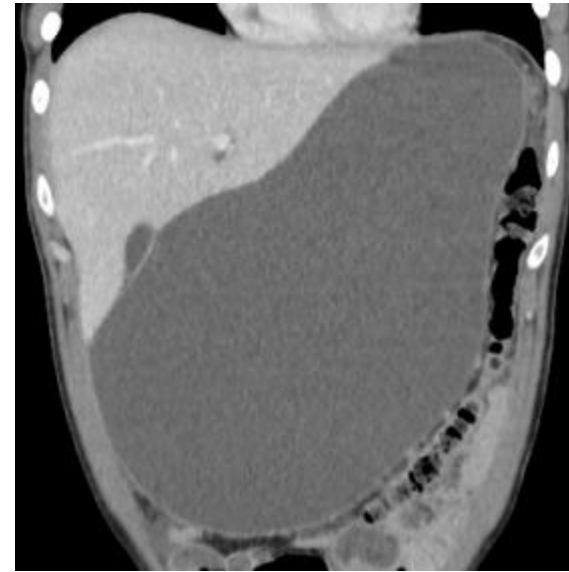


Amas de pneumocystes arrondis, en croissant ou en grain de café.

3



Miliaire tuberculeuse



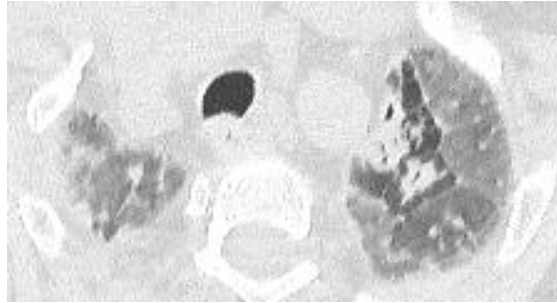
Atteinte cérébrale
Ascite cloisonnée
Atteinte rénale bilatérale
Hépatosplénomégalie, atteinte splénique
Adénomégalies mésentériques

3

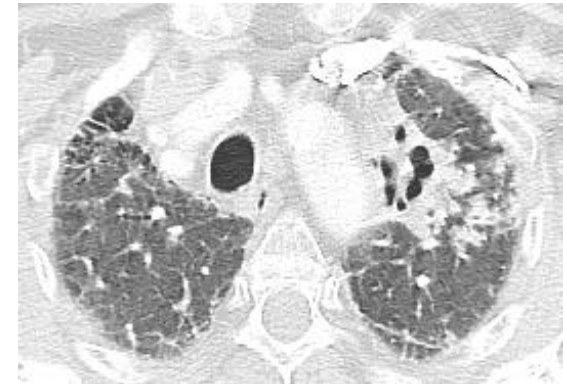
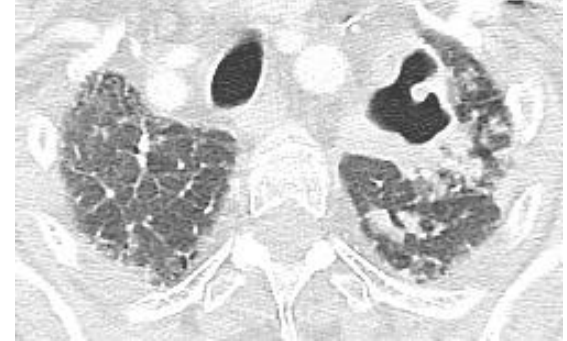
23/12/2014



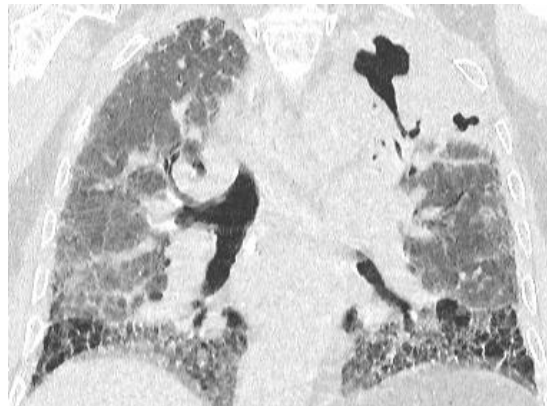
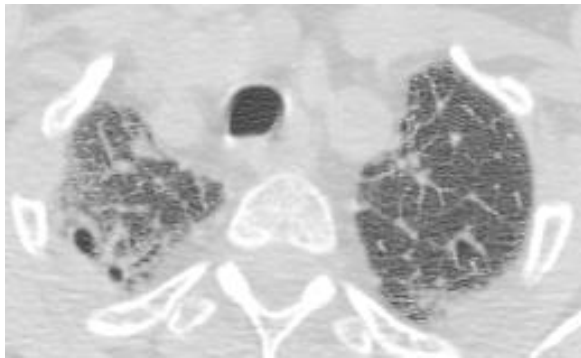
02/02/2016



02/05/2016



Tuberculose



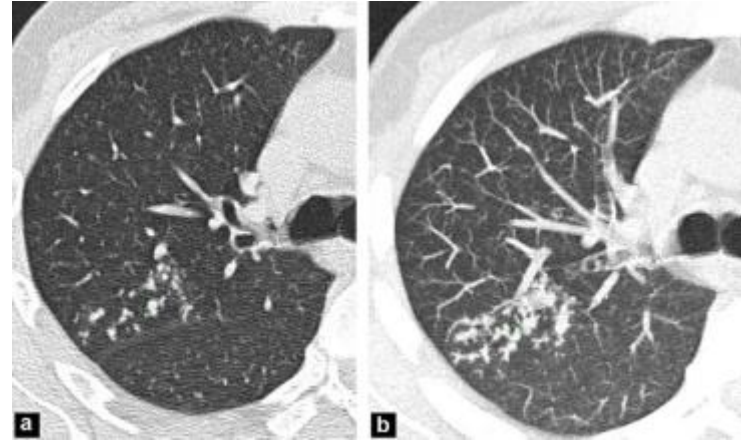
24/05/2016 : sous traitement



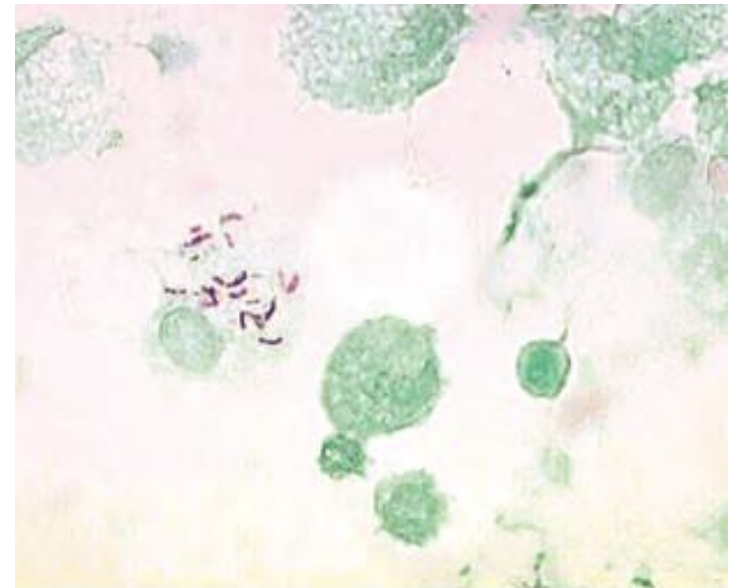
3

- 50 à 100 fois plus de risques chez les ID
- Le diagnostic doit faire rechercher une ID-

- Présentation variable
 - Tuberculose primaire :
 - ADP à centres hypodenses
 - Consolidations parenchymateuses
 - Post primaire : après réactivation ou réinfection
 - Cavités, consolidations, dissémination bronchogène, hématogène
 - Si réactivation de bacilles dans une zone fibreuse : infection granulomateuse chronique



Infections pulmonaires : le point de vue du Radiologue, C. Beigelman-Aubry, Journal de Radiologie, 2012



BAAR dans un LBA

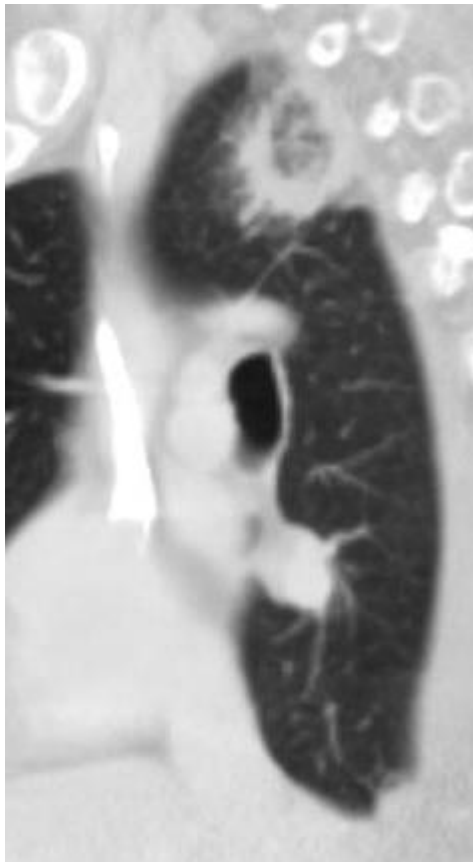
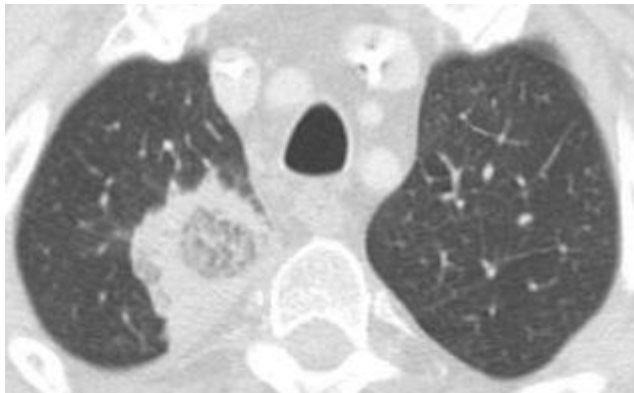
Mycobactéries atypiques

- Plus fréquente :
mycobactérie avium intracellulare
- Images proches de celle de la tuberculose :
condensations ± excavées

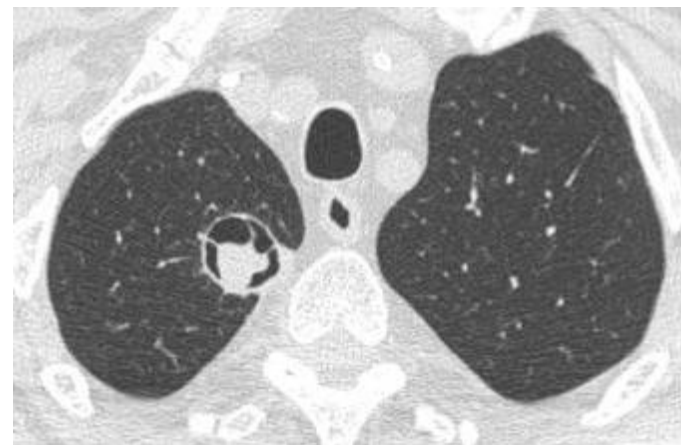


Lymphome B traité par CHOP chez un patient de 43 ans. Apparition d'une condensation alvéolaire en rapport avec un foyer parenchymateux hypermétabolique au TEP : mycobactérie atypique

Homme de 60 ans à J10 d'une allogreffe pour LAM, en aplasie fébrile avec hémocultures négatives

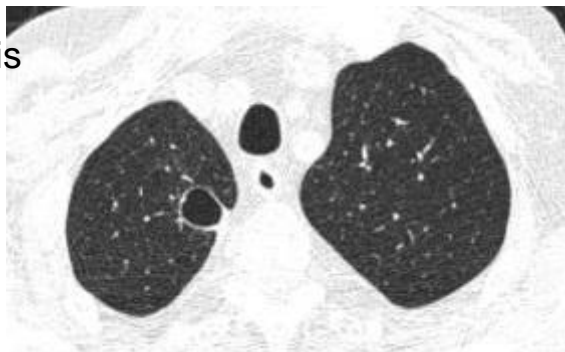


Contrôle à 1 mois

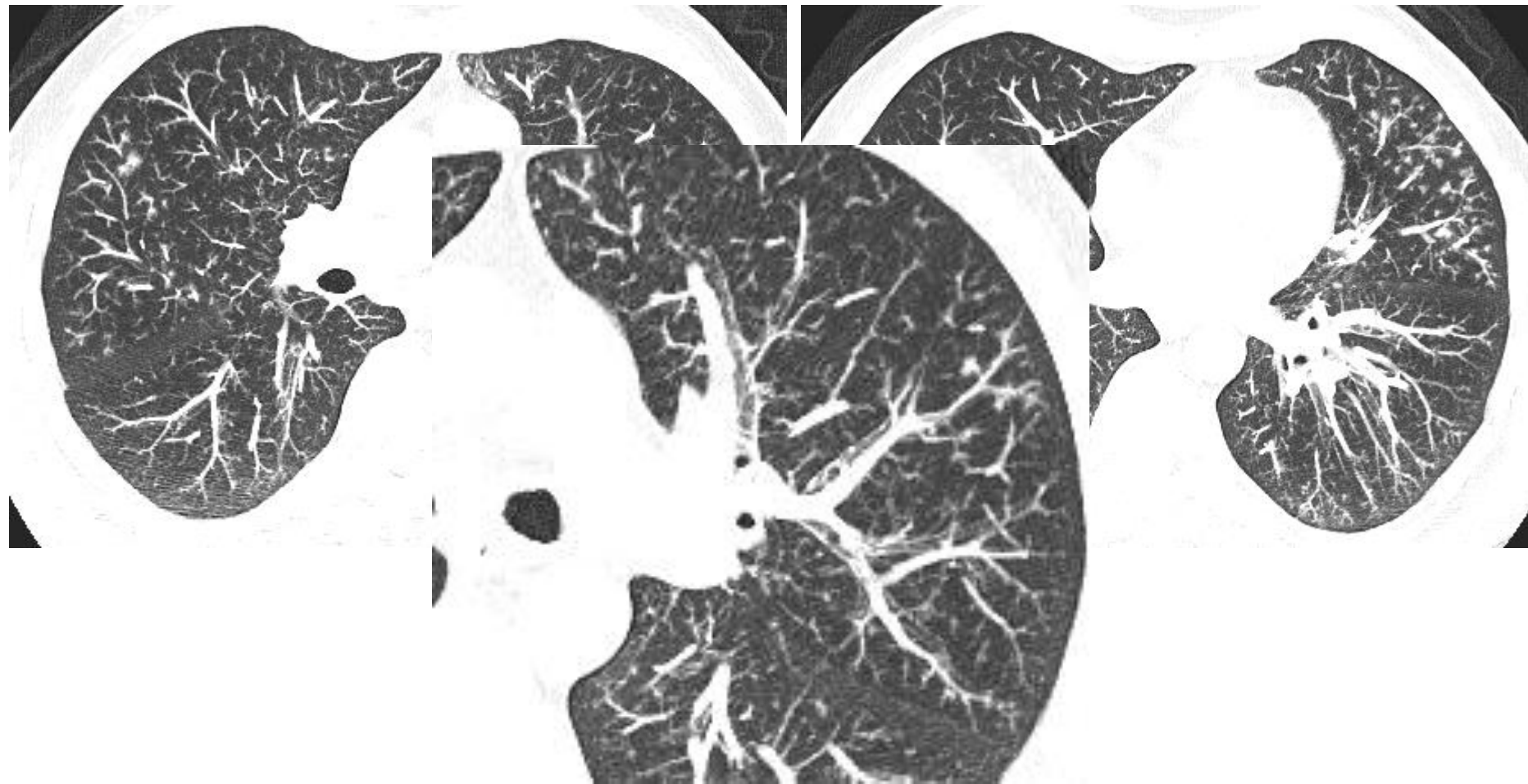


Contrôle à 3 mois

Aspergillose angio-invasive



Patient de 59 ans, aplasie fébrile dans un contexte de rechute de LAM post allogreffe
Antigénémie aspergillaire positive x 2

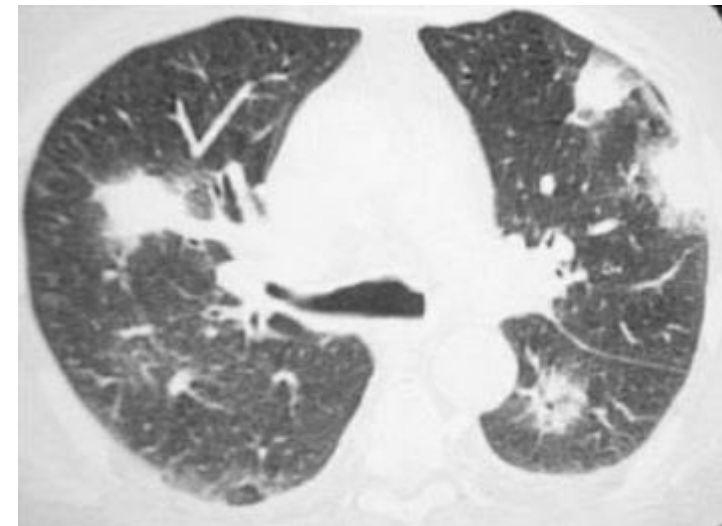


Aspergillose broncho-pulmonaire

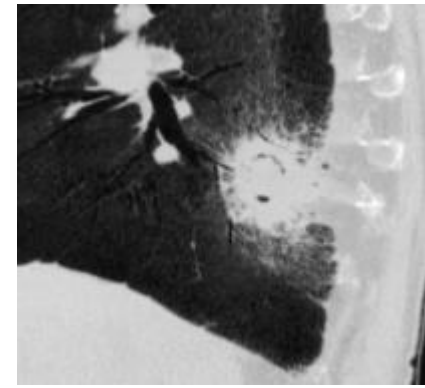
Aspergillose



- Aspergillus : moisissure à filaments halins « branchés »
- Plus de 300 espèces, le plus souvent impliqué en pathologie est *a. fumigatus*
- Cosmopolites, ubiquitaires, pathogènes opportunistes
- L'appareil respiratoire dispose de plusieurs moyens de défense mais :
 - Une réaction allergique aux antigènes aspergillaires expose à l'asthme aspergillaire et à l'aspergillose broncho pulmonaire allergique (ABPA)
 - L'altération des cellules ciliaires en cas de dilatations bronchiques, de mucoviscidose, permet la colonisation (60% des patients atteints de mucoviscidose)
 - L'absence de macrophages dans les cavernes et autres cavités pulmonaires chroniques, favorise la formation d'une boule fongique (aspergillome)
 - L'immunodépression (corticothérapie, transplantation, aplasie) permet selon le degré d'altération de développer des formes nécrosantes chroniques voire des formes invasives



Infections pulmonaires : le point de vue du Radiologue,
C. Beigelman-Aubry, Journal de Radiologie, 2012

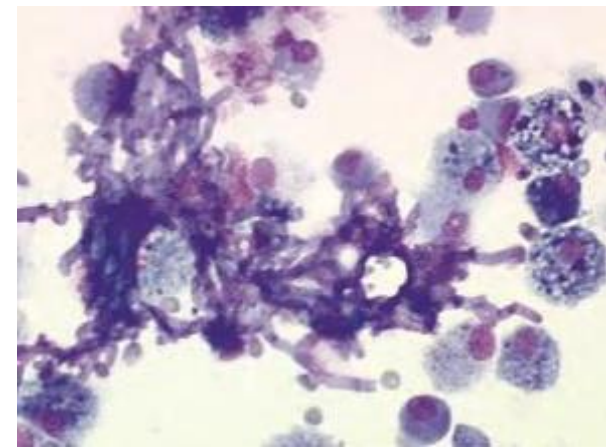


• ASPERGILLOSE BRONCHO-PULMONAIRE ALLERGIQUE

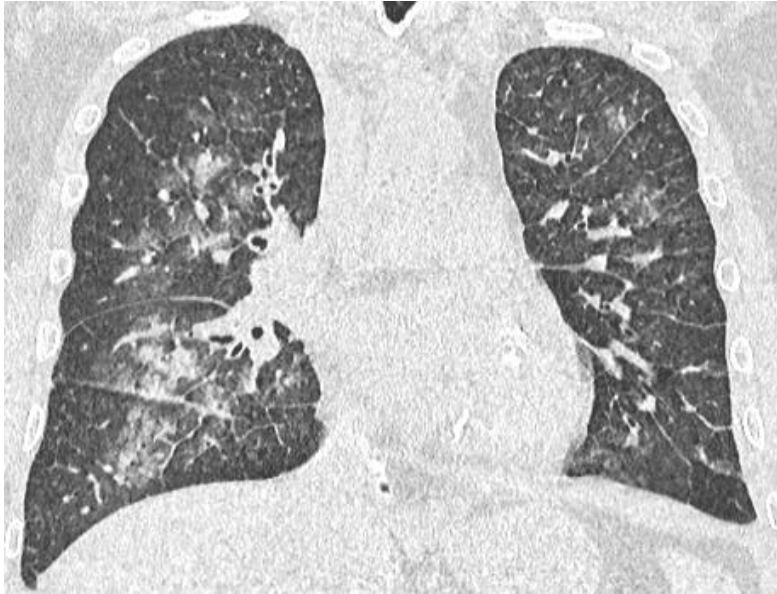
- Bronchectasies pleines, de niveau segmentaire ou sous-segmentaire, aspect en Y ou en V renversés, à prédominance supérieure
- Parfois : calcification ou hyperdensité des bouchons muqueux, la survenue d'atélectasie lobaire ou segmentaire, épanchement ou pneumothorax spontané

• INFECTIONS SAPROPHYTES, ASPERGILLOME

- Infection aspergillaire sans invasion tissulaire
- Colonisation de voies aériennes pathologiques ou de cavités pulmonaires chroniques
- Le degré de comblement est variable : formes très pleines, pseudo-tumorales et d'autres très aériques > élément clé : croissant clair gazeux
- Toute cavité pulmonaire chronique tend à s'aspergilliser. L'absence de grelot n'exclut pas l'aspergillisation, qui se traduit au départ par un simple épaissement pariétal
- Le signe du croissant clair gazeux peut être aussi observé dans les aspergilloses angio invasives ou nécrosantes chroniques. Dans ces deux cas, il n'y a pas de cavité préexistante, et des modifications radiologiques qui s'installent en quelques jours dans les formes angio invasives et en quelques semaines dans les formes nécrosantes chroniques

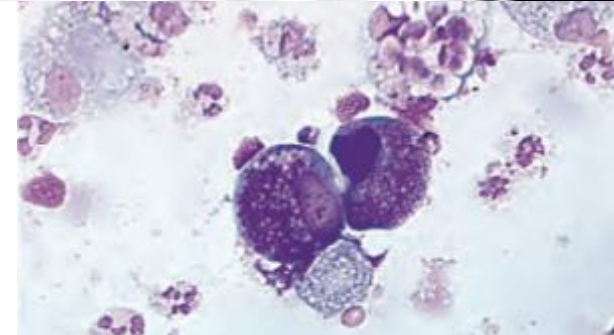
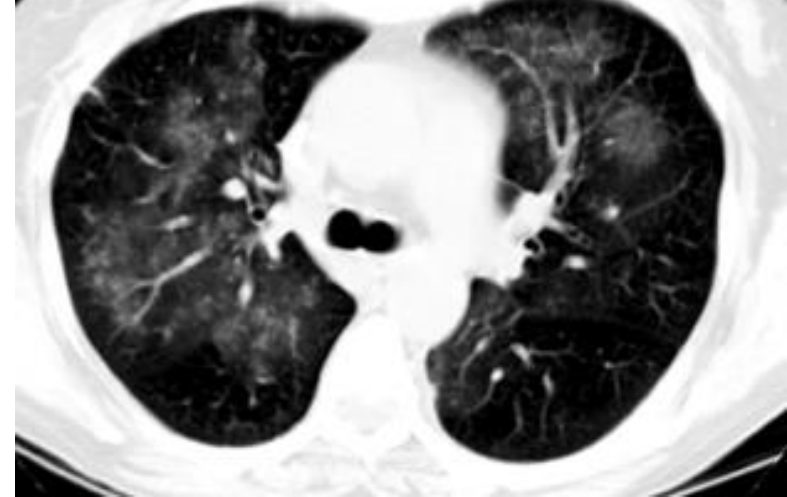
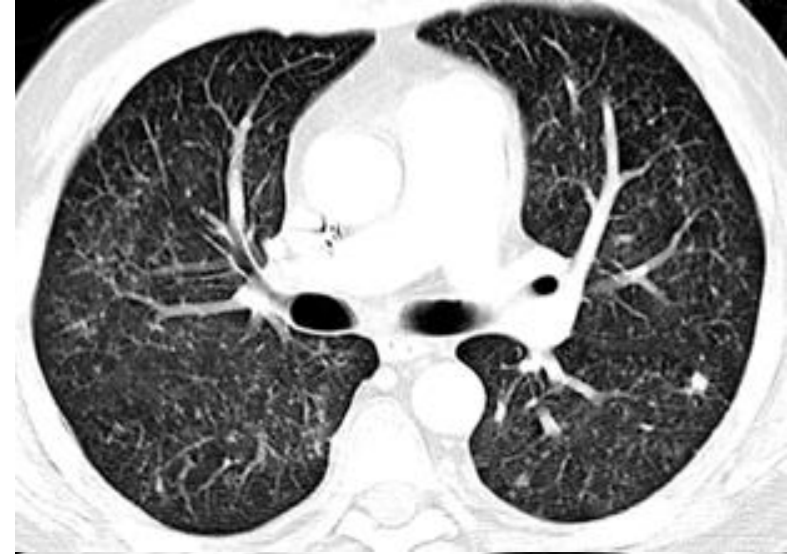


- **ASPERGILLOSE NECROSANTE CHRONIQUE :**
 - Forme rare et méconnue pouvant simuler d'autres infections pulmonaires chroniques (tuberculose, histoplasmosis)
 - **Condensation pulmonaire**, le plus souvent **lobaire supérieure**, avec **bronchectasies**, qui va présenter une **excavation progressive** sur des semaines ou mois
- **FORMES INVASIVES**
 - **ASPERGILLOSE BRONCHO-INVASIVE : 15-30 %**, aspect similaire à celui des broncho-pneumonies bactériennes, **foyers de bronchiolite** en TDM
 - **ASPERGILLOSE ANGIO-INVASIVE :**
 - Des **nodules avec signe du halo** (verre dépoli périphérique, traduisant une hémorragie alvéolaire pré-lésionnelle)
 - **plages de condensation focale sous pleurales**, analogues aux images d'infarctus d'origine embolique crurique
 - Une **excavation rapide** des nodules et zones de condensation, dans 4 à 16 % des cas
 - La cavitation rapide accompagne souvent la guérison d'un état neutropénique
 - Nécrose de coagulation du parenchyme, secondaire à l'infiltration des petits vaisseaux par des filaments mycéliens
 - Formation d'un aspergillome primaire (séquestre mycotique) : opacité centrale surmontée d'un croissant aérique qui se développe en moins de 2 semaines
 - Au contraire de l'aspergillome des infections saprophytes, qui se développe au sein d'une cavité pré-existante



Pneumopathie à CMV (PCR CMV
+ dans le LBA et le sang)

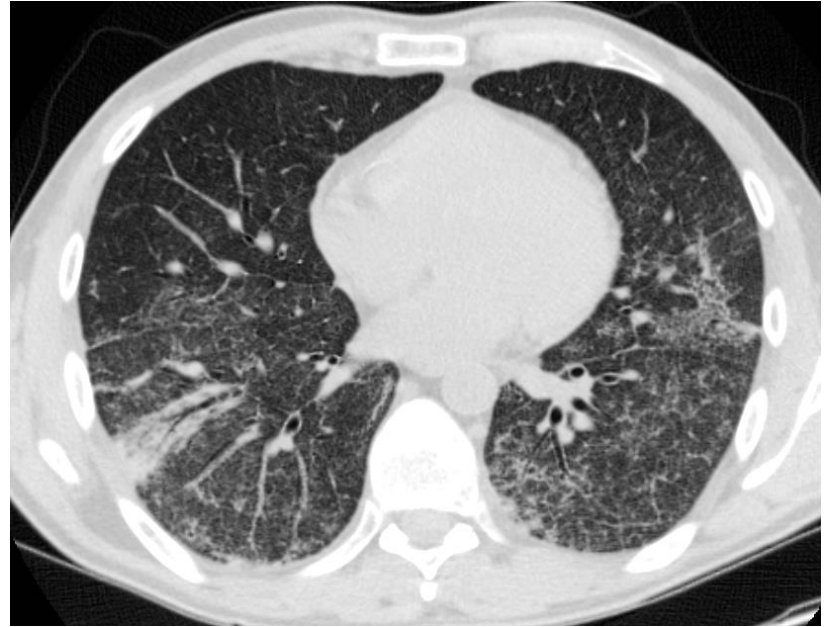
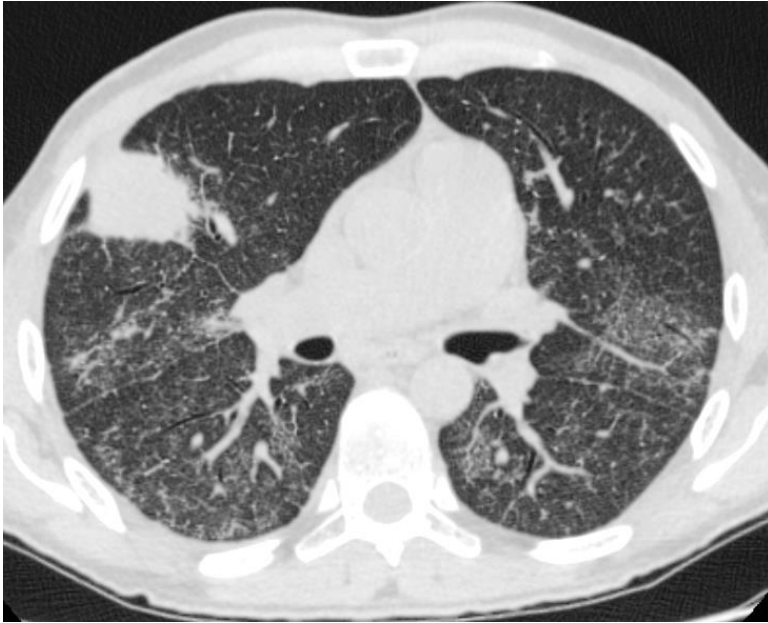
- Cause importante de morbidité et surmortalité des patients ID-
- Le plus souvent réactivation du virus chez les patients séropositifs après primo-infection symptomatique ou non puis période de latence
- Aspect radiologique variable :
 - Le plus typique : micronodules et nodules < 1 mm de contours flous, opacités en verre dépoli
 - Parfois plages de condensation ou infiltrat réticulaire
 - Atteinte bilatérale de distribution variable
 - Epanchement pleural et adénomégalies rares



Inclusions de CMV dans un LBA

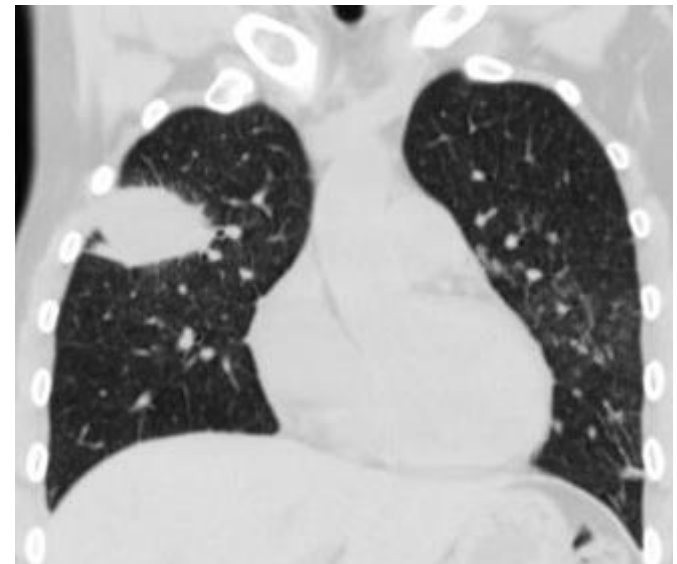
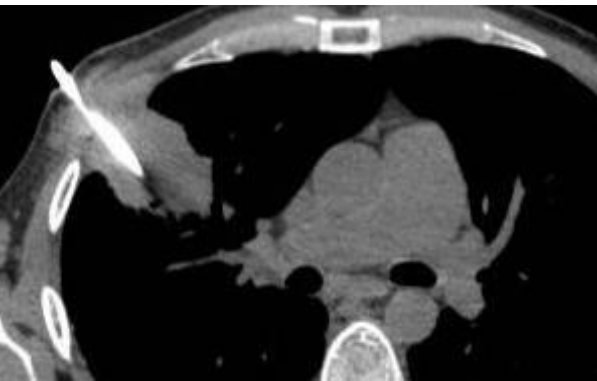
Aplasia lors d'une phase d'induction pour une LAM 2

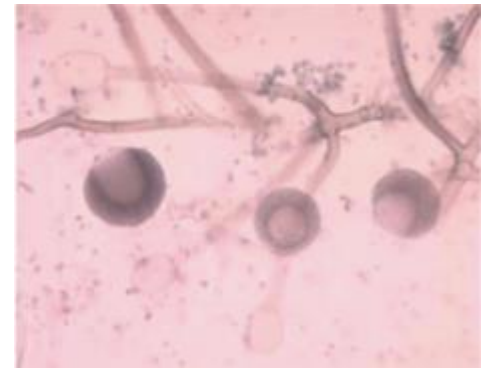
Apparition en quelques jours d'une asthénie, anorexie, hyperthermie, toux sèche, douleur basi-thoracique droite et crépitants dans les 2 champs pulmonaires



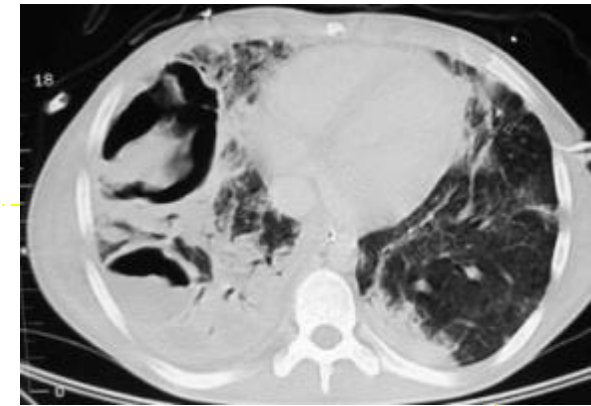
Absence d'évolution favorable sous bi-antibiothérapie

Réalisation d'une biopsie scanoguidée > mucormycose



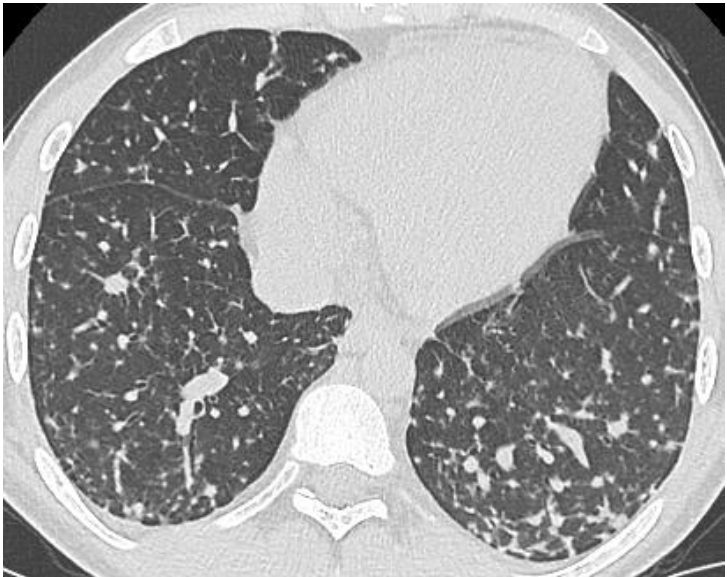
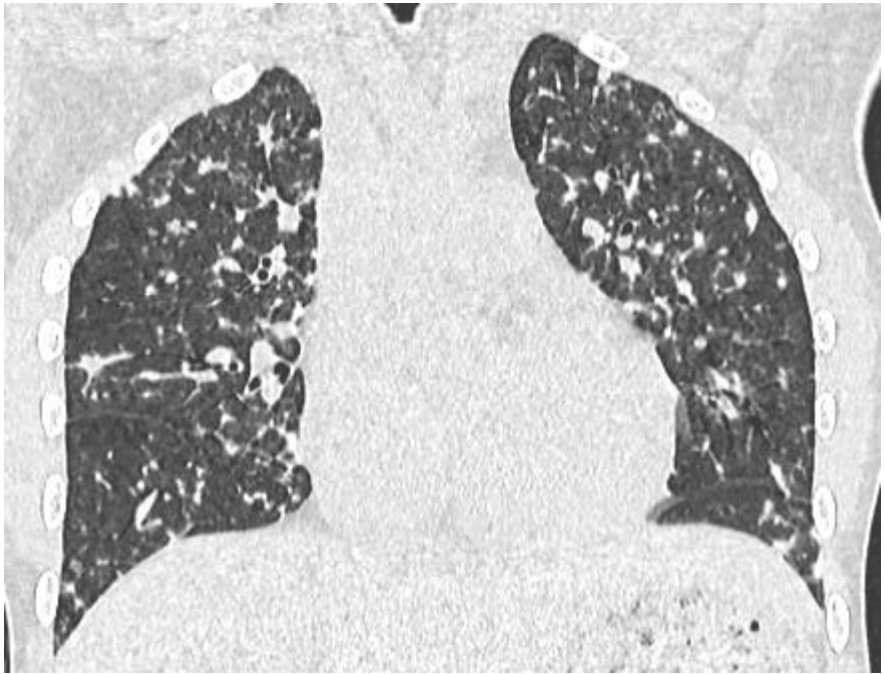


- Infection **opportuniste** : mycoses de l'ordre des mucorales
- Infections fongiques **aiguës, invasives, rares, souvent fatales**
 - Envahissent avec prédilection les **axes vasculaires** provoquant des **thromboses artérielles et veineuses** et des **infarctissements tissulaires**
- Terrain :
 - **Diabétiques non contrôlés**, chimiothérapie, immunosuppresseurs, insuffisance rénale avancée, neutropénie sévère et prolongée au cours des hémopathies malignes ou après greffe de moelle, malnutrition protéino-calorique...
- Transmises par voie aérienne :
 - Tropisme sinusien
 - Extension aux tissus rétro-orbitaires, au cerveau, au tractus respiratoire inférieur
 - Dissémination pulmonaire, digestive ou cutanée



- Atteinte pulmonaire : tableaux clinique et radiologique peu spécifiques
 - **Infiltrats** uni ou multilobaires, évolutifs, lobes supérieurs ?
 - **Nodules ou masses** pulmonaires uniques ou multiples
 - **Lésions excavées** > 40 % des cas
 - Adénopathies
 - Envahissement endobronchique, péricardique, aortique, diaphragmatique ou de la paroi thoracique
 - Thrombose mycotique d'une artère pulmonaire
 - Pseudoanévrisme mycotique
 - **Signe du halo**

Patient de 25 ans
Aplasie fébrile
LAM

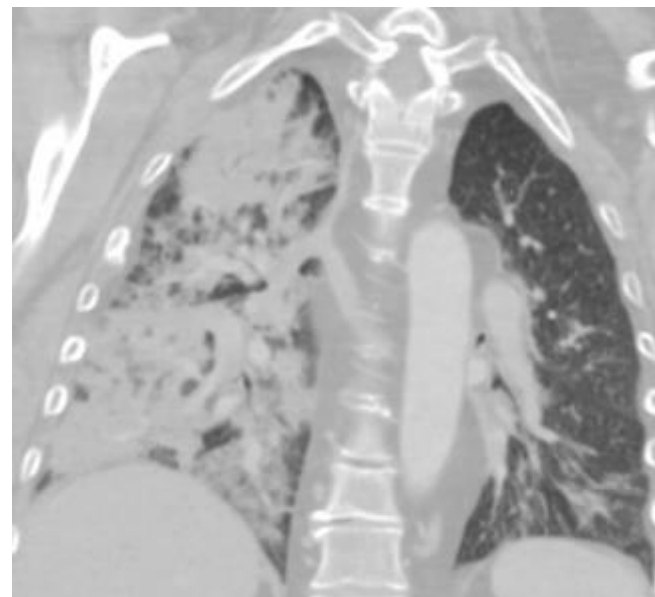
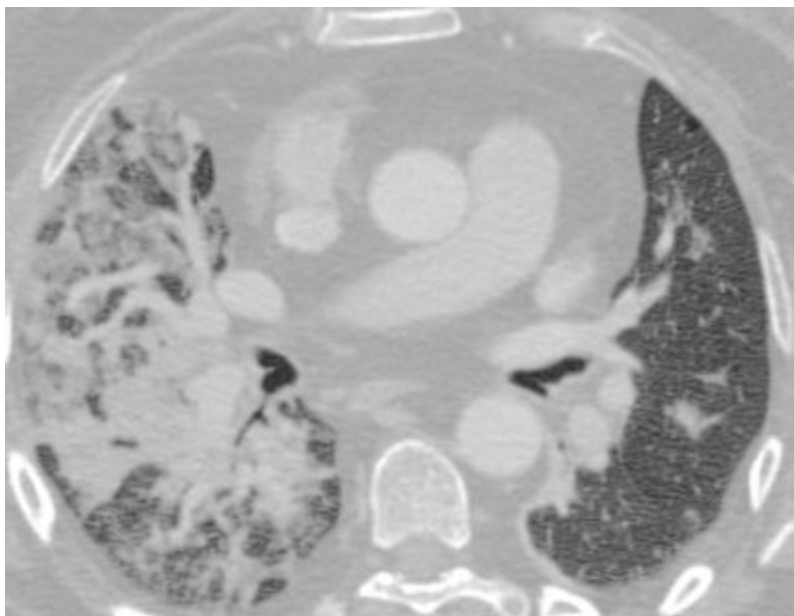
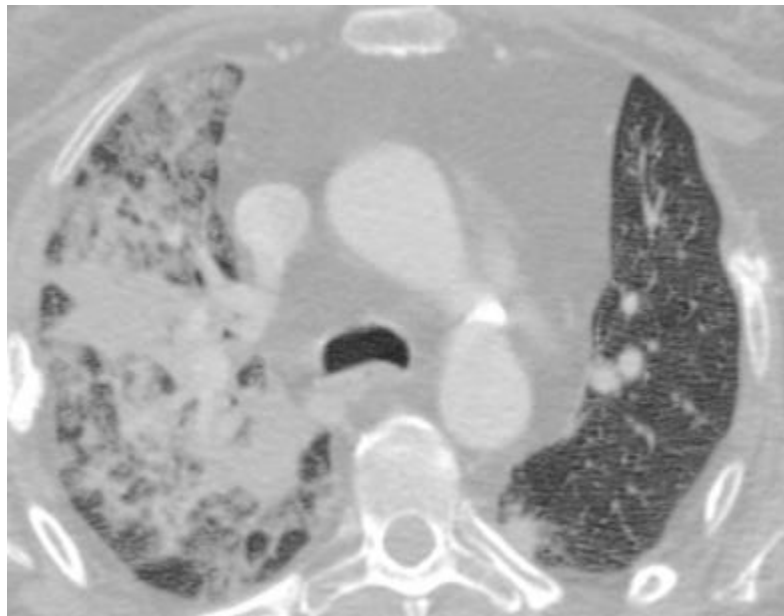
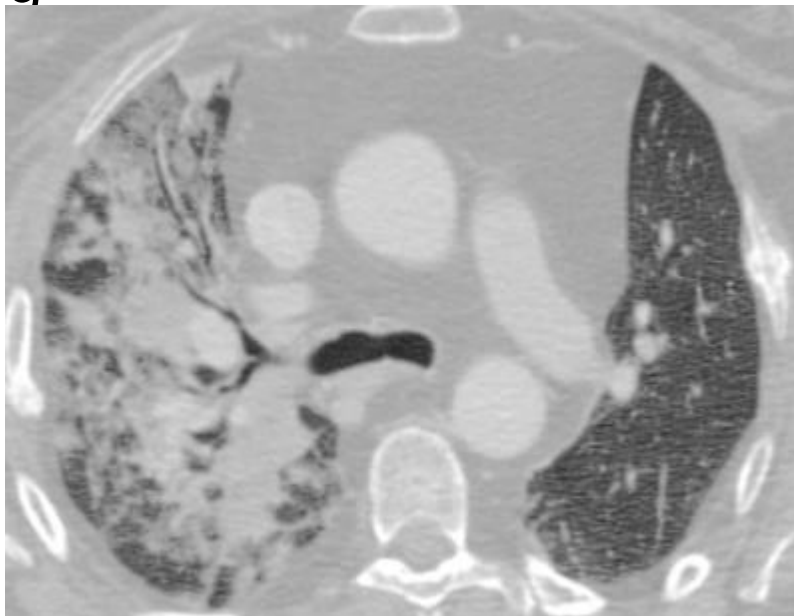


Pneumopathie varicelleuse

- 5 à 50 % des varicelles de l'adultes
 - 90 % chez immunodéprimés
 - Complication virale tardive la plus fréquente avec la para-influenza virus dans les suites d'une transplantation de CSH (> 100 J)
- SDRA avec opacités mal définies rapidement résolutive et confluentes
- Plages de verre dépoli
- Après guérison, persistance de nodules calcifiés disséminés

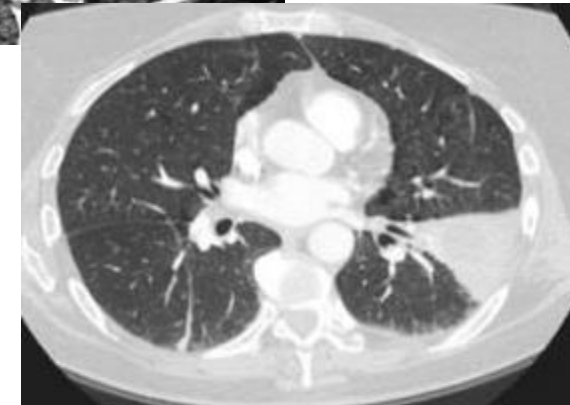
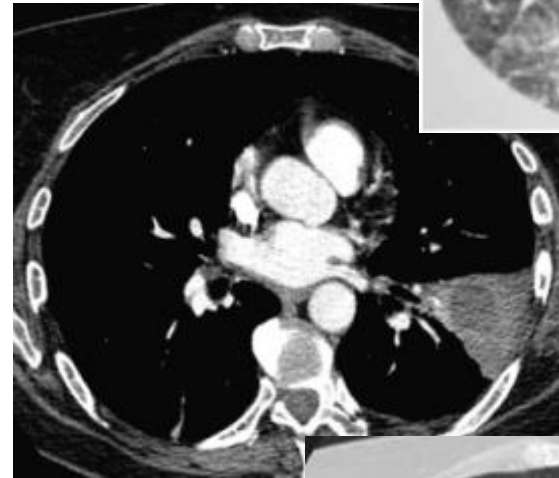
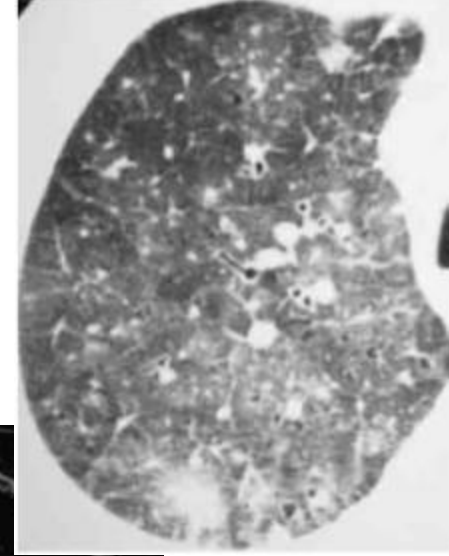


Femme de 54 ans, insuffisance respiratoire aiguë dans un contexte d'allogreffe pour myélodysplasie en 2010 suivie de GVH chronique hépatique et muqueuse digestive haute, traitée par corticoïdes, CELLCEPT et NEORALf



LBA :
candida
glabrata
positif

- Mycoses : **fréquence en augmentation** ces dernières années du fait des protocoles d'ID- de plus en plus agressifs et des antibiothérapies à large spectre
- **C glabratras** + fréquente des formes de candidose invasive non albicans chez les sujets à risque
 - Porte d'entrée : trucus gastro-intestinal, KT
- Prélèvements bronchiques difficiles ne permettant pas la différence entre colonisation et infection
- Incidence faible 3 %
- Infection pulmonaire : au moins un des 3 signes :
 - Nodules bien limités +/- signes du halo
 - Signe du croissant gazeux
 - Plages de condensation multifocales sans prédominance lobaire
 - Excavation (liée à une infection bactérienne surajoutée ou une zone d'infarctus)



Pneumopathie nécrosante à *Candida tropicalis* révélant une récurrence de LAM

Rappels

- **Contraintes :**
 - **Protocoles adaptés**
 - **Vigilance Fonction rénale/répétition des examens**
 - **Interprétation avec des examens sans injection**
 - **Irradiation contexte femmes enceintes**

Hepatic toxicity caused by drugs

Hepatic VOD

Acute hepatic GVHD

Infections

Cholangitis

3. Infections

- Infections bactériennes +++

- Notamment pseudomembraneuses à *C. difficile* (accordéon, empreintes de pouce)

- Candidose, aspergillose
- Atteinte oesophagienne ++
- Mucormycose et cryptococcoses rares
- Dans les atteintes graves, microabcès hépatiques, spléniques et rénaux

- Atteinte

- CMV +++
- Entéro-colite
- Atteinte hépatique possible



Abcès hépatiques à Candida

COMPLICATIONS DIGESTIVES

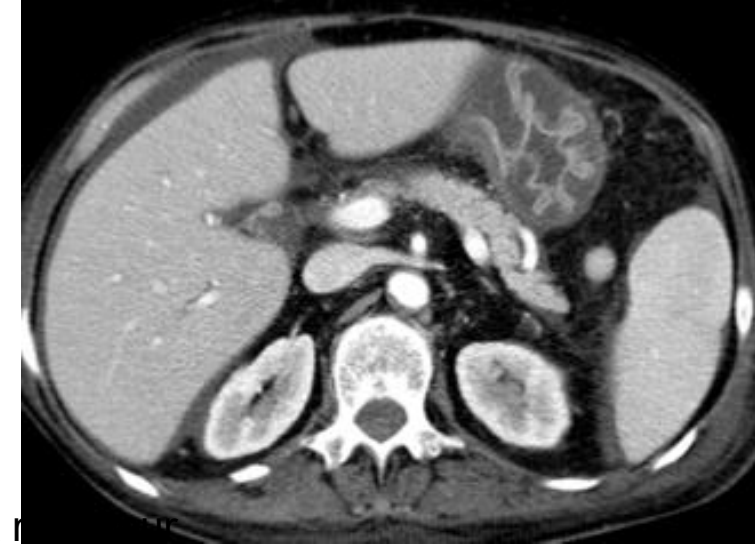
1. GVH aiguë

- 30-70% des greffés
- Délai : 2-10 semaines
- Dépend du degré d'histocompatibilité entre donneur et r
- Survie à long terme 5 - 80 %

- Agression de l'épithélium intestinal par les lymphocytes du donneur
⇒ muqueuse remplacée par un tissu de granulation

- Atteinte possible de l'ensemble du tractus digestif

- Nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte de poids
- +/- fièvre
- Rash cutané, prurit : précèdent le GVH ++
- Dysfonction hépatique ++, ictère cholestatique



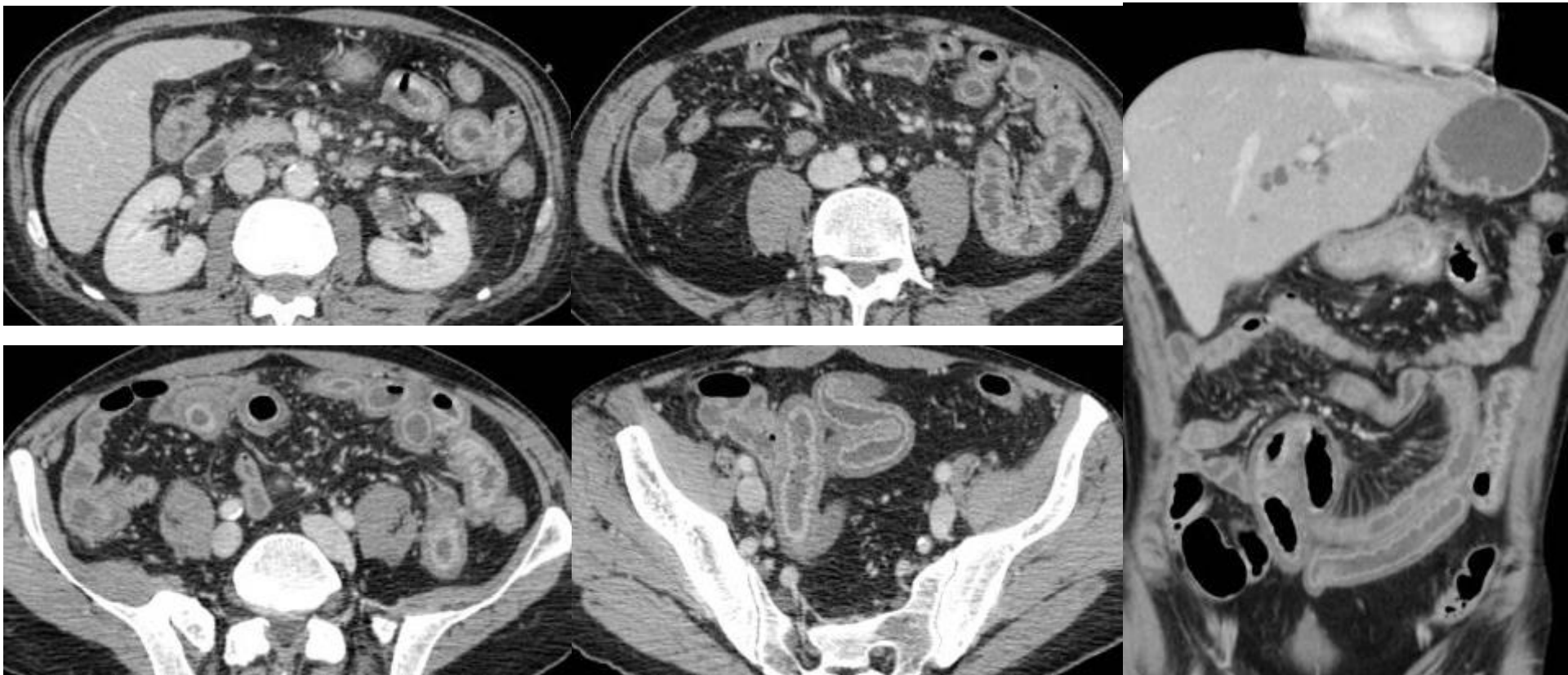
Diagnostics différentiels :
CMV
Typhlite
Entérocolites aspécifiques

TDM :

- Prise de contraste muqueuse et œdème sous-muqueux (halo sign)
- Dilatation des anses
- Infiltration de la graisse mésentérique
- Ascite

Patient de 59 ans suivi pour un lymphome du manteau en rémission, autogreffe le 4/01, depuis 72h, neutropénie fébrile. Douleurs abdominales diffuses prédominant en HCD

Scanner le 09/01



COMPLICATIONS DIGESTIVES

Gastrointestinal tract complications

Acute GVHD

Pseudomembranous colitis

Neutropenic colitis (typhlitis)

Infectious enterocolitis

Benign pneumatosis

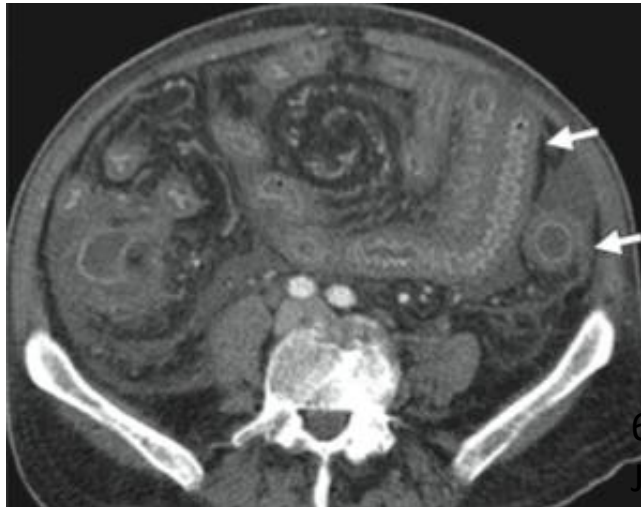
Thrombotic microangiopathy

1. GVH aiguë



Œdème sous muqueux
Prise de contraste muqueuse
Infiltration diffuse de la graisse mésentérique

Atteinte grêle 75-100 %



65 ans
135 post-allogreffe

22 ans

145 allogreffe pour LMNH



COMPLICATIONS DIGESTIVES

Gastrointestinal tract complications

Acute GVHD

Pseudomembranous colitis

Neutropenic colitis (typhlitis)

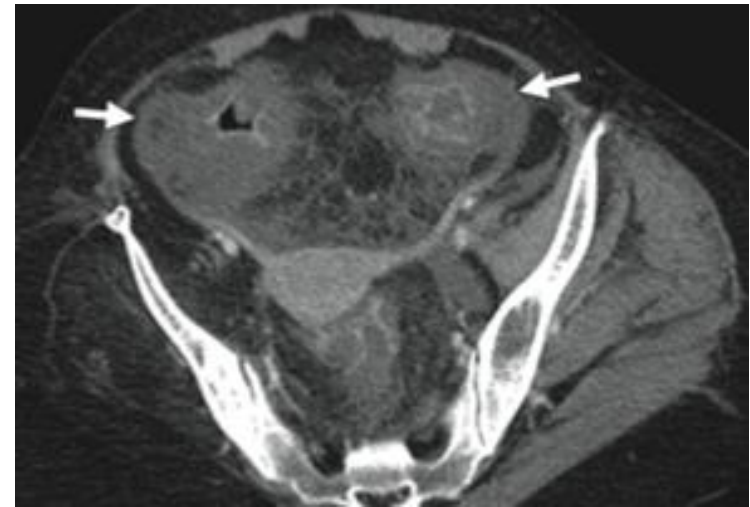
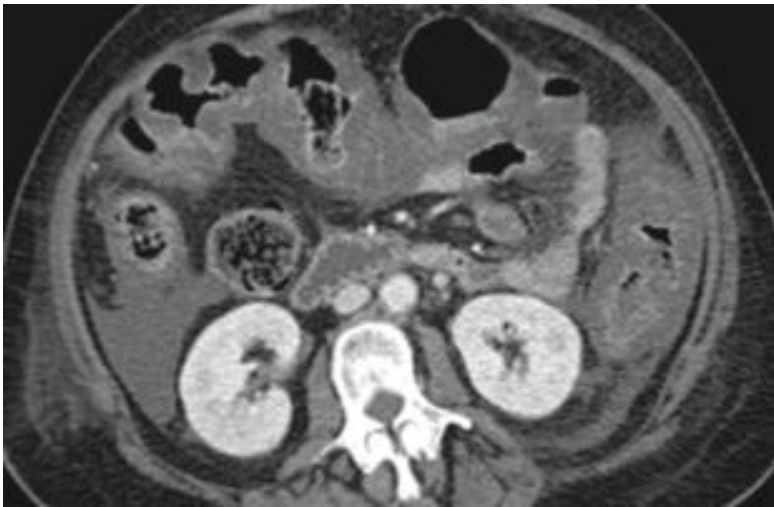
Infectious enterocolitis

Benign pneumatosis

Thrombotic microangiopathy

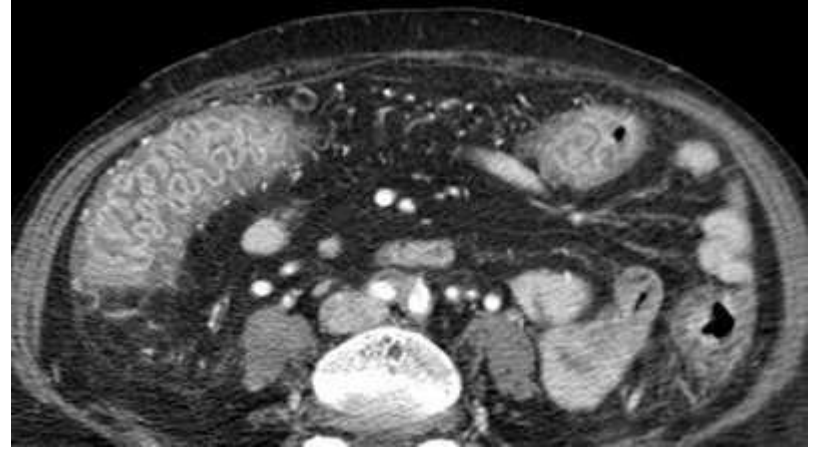
2. Colite pseudo-membraneuse

- Toxines de *C. difficile*
- Signes identiques au terrain immunocompétent



A retenir :

Épaississement pariétal plus important que les autres types de colite (11-15 mm)



COMPLICATIONS DIGESTIVES

3. Colite neutropénique (typhlite)

- Enfants > adultes
- Délai : < 30 jours (neutropénie)
- Clinique : fièvre, diarrhée, vomissements
- **Iléon terminal**
- **Caecum**
- **Côlon droit**
- Mais atteinte possible de tous les segments digestifs
- Risque d'ischémie intestinale et de perforation

TDM :

- Epaississement pariétal
- Prise de contraste muqueuse
- Infiltration de la graisse périphérique
- Pneumatose et perforation non rares
- Epanchement possible

Gastrointestinal tract complications

Acute GVHD

Pseudomembranous colitis

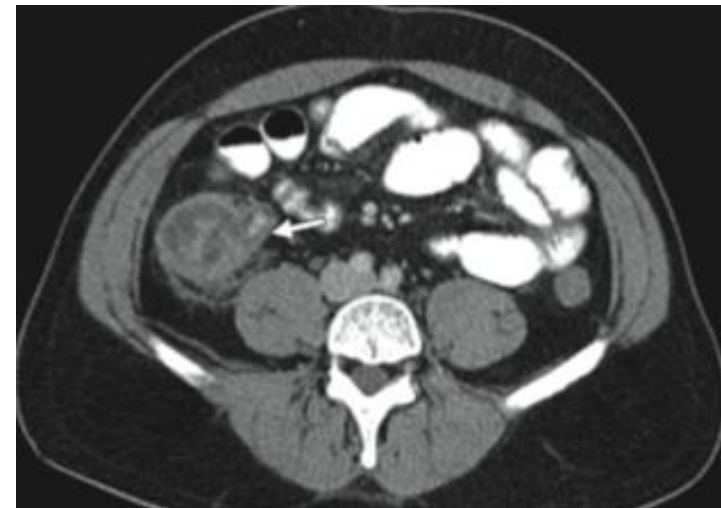
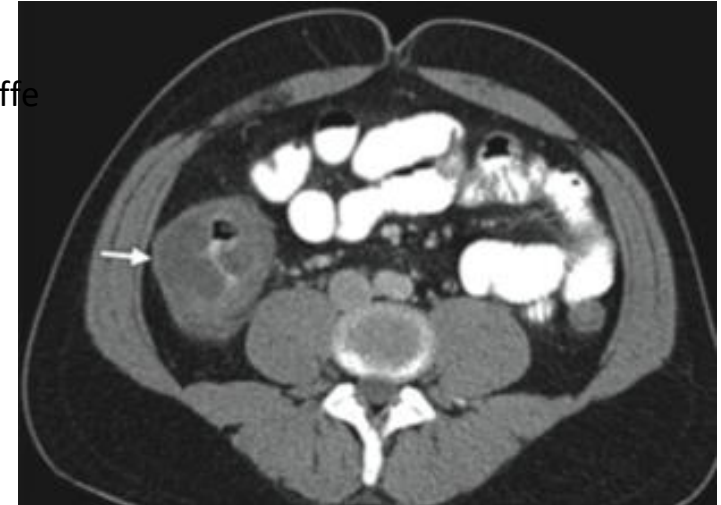
Neutropenic colitis (typhlitis)

Infectious enterocolitis

Benign pneumatosis

Thrombotic microangiopathy

34 ans
Hodgkin
J6 allogreffe



COMPLICATIONS DIGESTIVES

Gastrointestinal tract complications

Acute GVHD

Pseudomembranous colitis

Neutropenic colitis (typhlitis)

Infectious enterocolitis

Benign pneumatosis

Thrombotic microangiopathy

4. Pneumatose bénigne

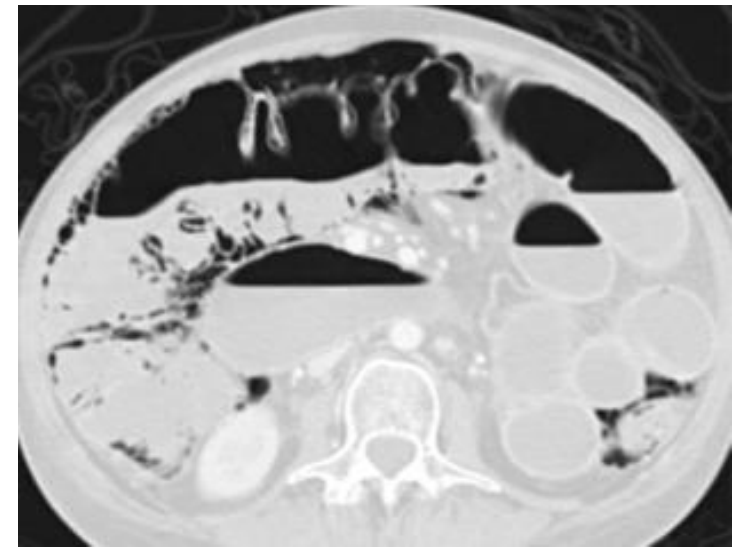
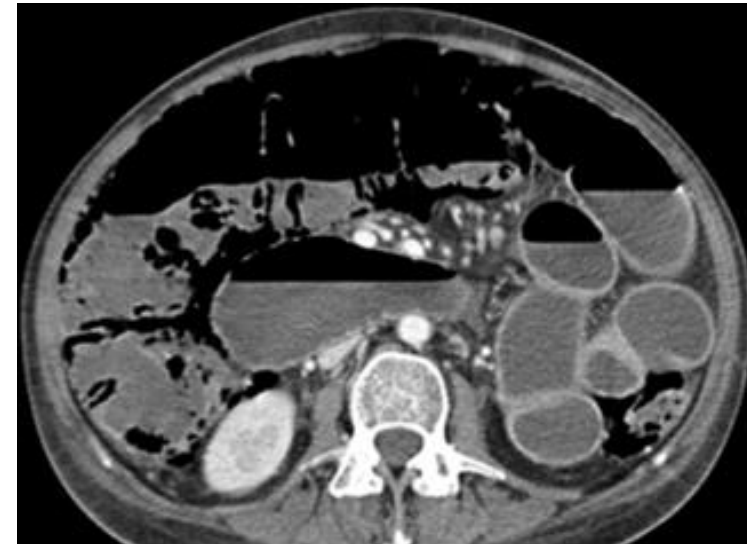
- Délai précoce
 - Patients sous corticothérapie pour GVH, asymptomatiques +++
 - Hypertrophie des plaques de Peyer => lésions muqueuses
- > Dissection gazeuse de la sous-muqueuse et de la séreuse

TDM :

- Gaz au sein de la paroi
- +/-
- Aéromésentérie
- Aéroportie
- Pneumopéritoine

24 ans

J80 d'une allogreffe



COMPLICATIONS DIGESTIVES

5. Microangiopathie thrombotique

- Rare
- Mortalité élevée
- Diarrhée sanglante

Gastrointestinal tract complications

Acute GVHD

Pseudomembranous colitis

Neutropenic colitis (typhlitis)

Infectious enterocolitis

Benign pneumatosis

Thrombotic microangiopathy

Facteurs de risque :

GVH

Tacrolimus

Ciclosporine A



30 ans
J37 allogreffe



Hyperdensité spontanée intra-luminale et intra-muqueuse : hémorragie +/- épaissement pariétal, infiltration de la graisse, dilatation des anses

COMPLICATIONS URINAIRES

Renal and urinary tract complications

Hemorrhagic cystitis

Renal abscesses and pyelonephritis

Renal vein thrombosis

Renal lithiasis

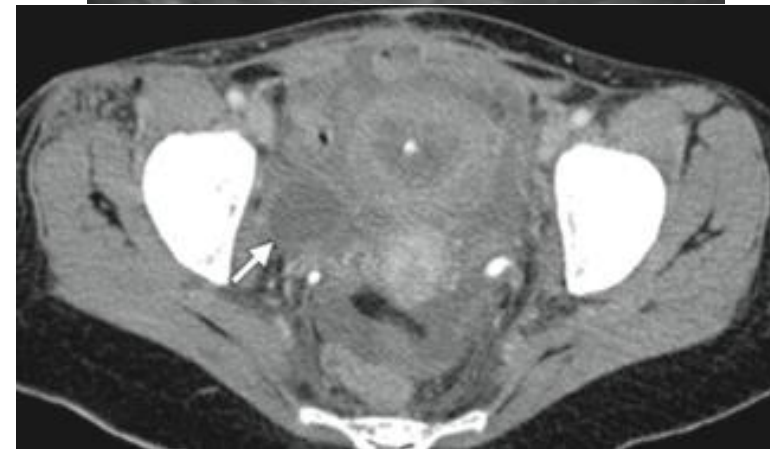
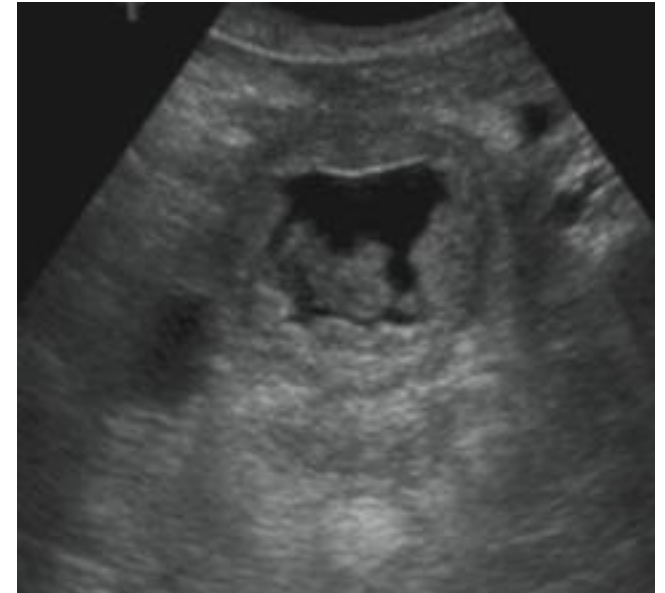
1. Cystite hémorragique

2 types :

- Précoce : patient sous cyclophosphamide, bon pronostic,
 - Retardée (80-100 jours) : associée à GVH, traitement chirurgical parfois nécessaire
- Dysurie et hématurie massive => risque de déglobulisation

- Épaississement des parois vésicales
- Caillottage intra-vésical
- Prise de contraste muqueuse intense

Risque d'obstruction urétérale



22 ans J3 allogreffe

COMPLICATIONS RETARDEES

Late posttransplantation complications

Chronic GVHD

PTLD

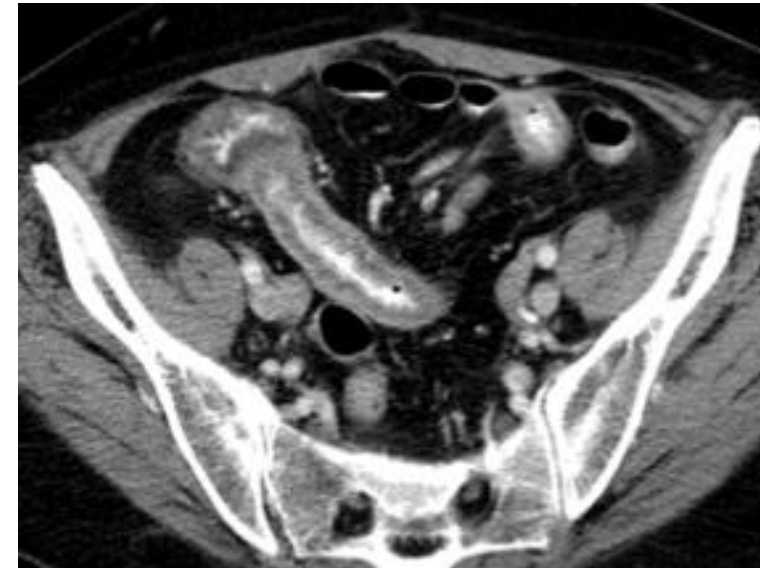
Secondary tumors

1. GVH chronique

- 40-45% des allogreffes
 - ⇒ entraîne une immunosuppression sévère
 - ⇒ survie à long terme 12 – 75 %
- Clinique :
 - Sècheresse oculaire
 - Hyperpigmentation cutanée
 - Atteinte oesophagienne, hépatique, glandes salivaires
 - Reflux, dysphagie, diarrhées, ballonnement, anorexie
- GVH aiguë évolue souvent vers une GVH chronique
- GVH chronique de novo possible (mortalité plus faible)
- Digestive :
 - Les anomalies du stade aigu peuvent persister
 - Sténoses rares
- Hépatique :
 - Aspect semblable à la cholangite sclérosante primitive

Apparaissent > J100 post-greffe
Immunité cellulaire recouvrée

Déficit de l'immunité humorale peut persister plusieurs années



COMPLICATIONS RETARDEES

Late posttransplantation complications

Chronic GVHD

PTLD

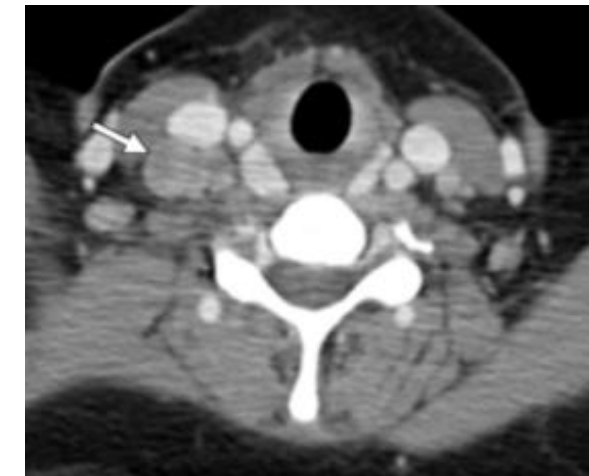
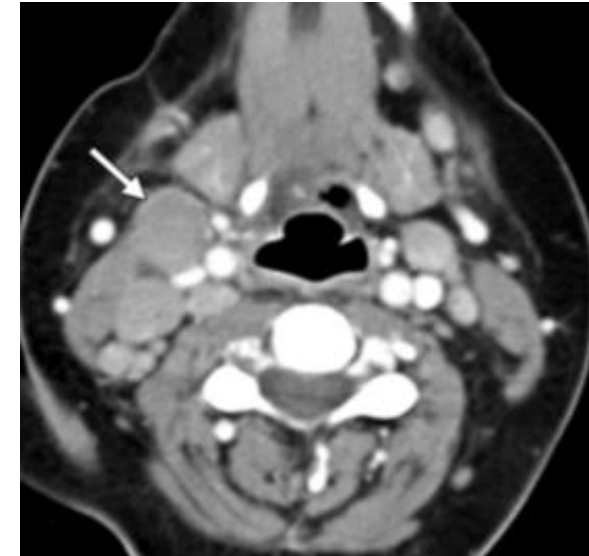
Secondary tumors

2. Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

- Prolifération incontrôlée de EBV des cellules du donneur
- ≈ 1% des allogreffes
- Syndrome mononucléosique (T⁰ , ADP, perte de poids)
- PCR EBV +

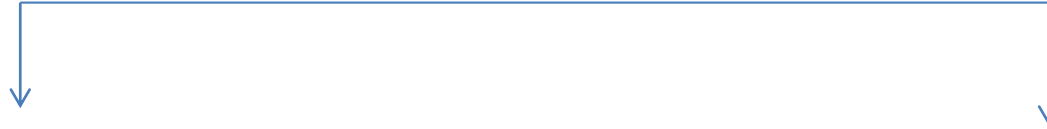
TDM :

- Adénomégalies
- Hépatosplénomégalie
- Ascite
- Masse tumorale rénale, hépatique, splénique



19 ans
J125 post-allogreffe

Patients Immunodéprimés



Immunodépression Modérée

- Diabète
- Patients dénutris
- Corticothérapie
- Insuffisance rénale chronique
- Immunosuppresseurs :
Maladies chroniques

Immunodépression sévère

- Chimiothérapies :
Aplasie
- Post transplantation
Organes
Cellules souches
- HIV : CD4 < 200/mm³

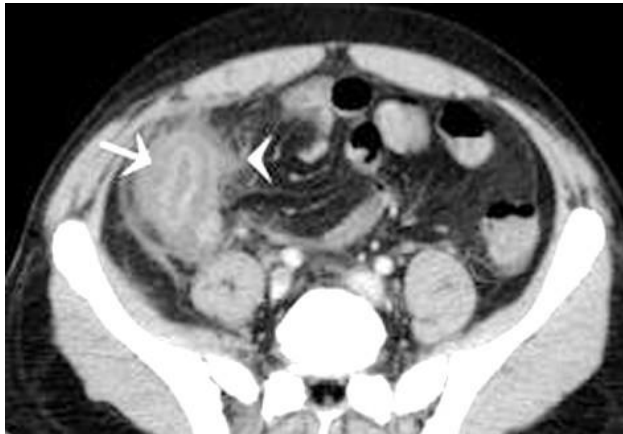
Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte chimiothérapie

- **Typhlite neutropénique** (Entérocolite neutropénique)

Chimiothérapie pour hémopathies, et tumeurs solides : sein, poumon, cancer colo rectal, cancer ovarien



Shahni L. Typhlitis , a neutropenic complication. BMJ case reports, 2012

Eun Hj et al. Tuberc respi dis 2012

Junpaparp P et al. BMJ rep 2013

Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte chimiothérapie



Typhlite neutropénique

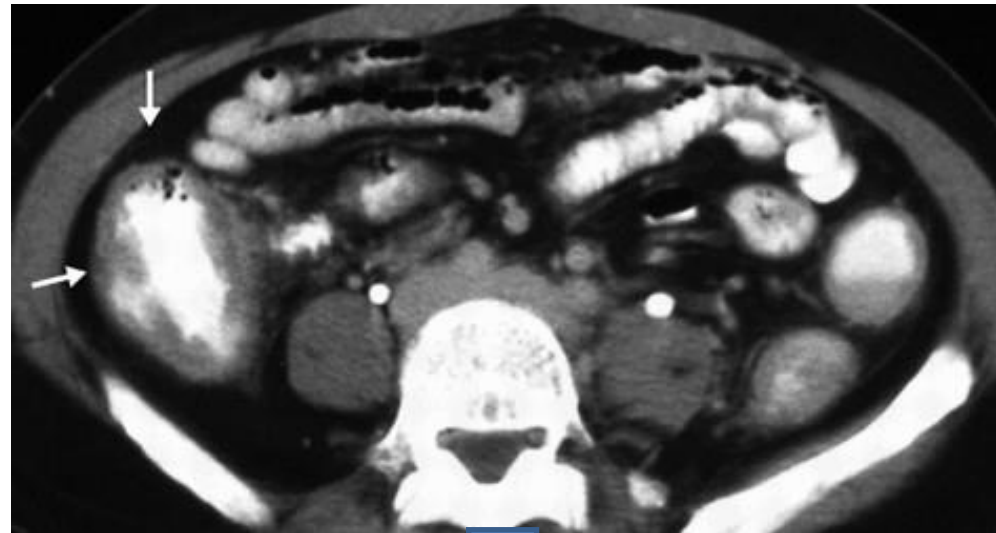
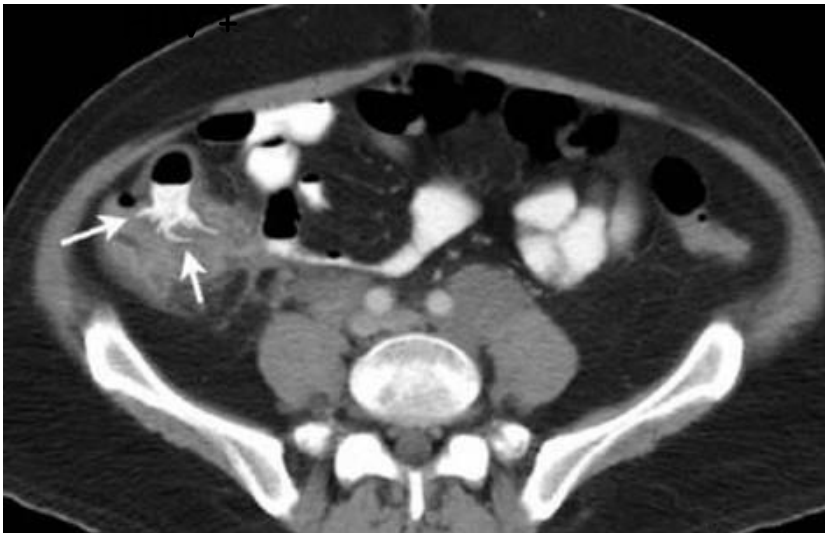
Rizzo et al. Ecancermedicalsciences 2010

Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

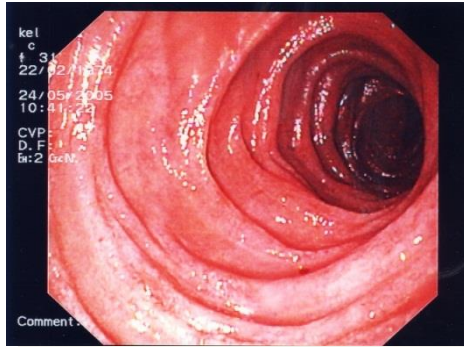
Contexte post transplantation d'organe

Colite à cytomégalovirus : plutôt transplantés rénaux, cardiaques;



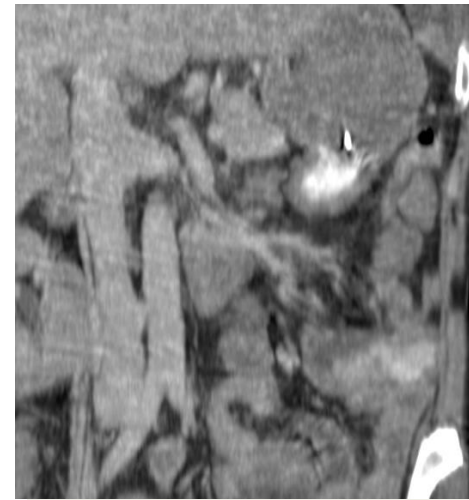
Romkens et al. Cytomegalovirus inflammatory bowel disease : a systematic review. World J Gastroenterol 2016
Hirayama Y et al. Characteristic endoscopic findings and risk factors for CMV associated colitis in patients with active ulcerative colitis . World j gastrointest Endosc 2016

Patients Immunodéprimés



Immunodépression sévère

Contexte post transplantation d'organe



Patiente âgée de 31 ans
Greffe cardiaque il y a 3 semaines
Exploration d'un méléna-Apyrexie



Colite à CMV

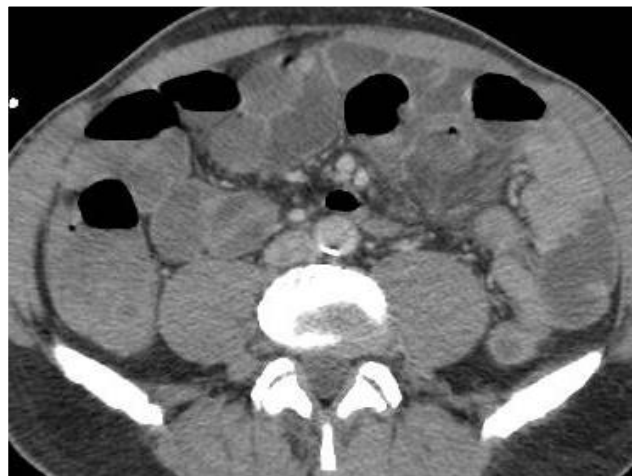
Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte post transplantation d'organe
Contexte post chimiothérapie

- Difficulté : objectivité complications
 - Mégacolon toxique
 - Perforation : compl létale colite à CMV (perforations itératives possibles)

Douleurs abdominales diffuses, arrêt des matières et des gaz depuis 48h sans vomissement ni fièvre chez un patient en aplasie à J15 d'une induction pour LAM : occlusion ?



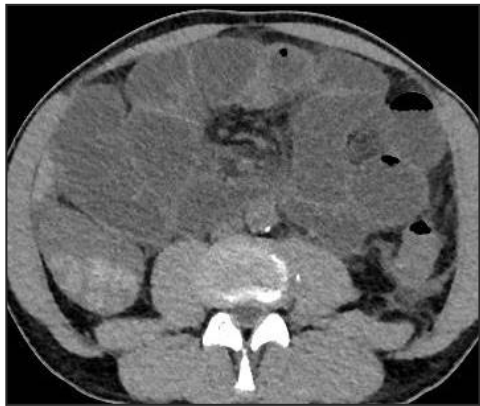
Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte chimiothérapie



Scanner 4 j plus tard



Mucormycose : Envahissent avec prédilection les axes vasculaires provoquant des thromboses artérielles et veineuses et des infarctus tissulaires

Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte chimiothérapie

- Difficulté
 - Cartographie des autres atteintes concomitantes
- Infections fongiques :
 - Candidose, aspergillose
 - Atteinte oesophagienne ++
 - Dans les atteintes graves, microabcès hépatiques, spléniques et rénaux.



Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte chimiothérapie

- Maladie veino-occlusive hépatique :
 - Dans la 2^e décade suivant la greffe
 - Atteinte endothéliale (toxique ?)
 - Obstruction des sinusoides
 - Douleurs abdo, ictère, ascite.

 - Troubles perfusionnels hépatiques
 - Epaissement pariétal vésiculaire
 - Hypertension portale en doppler

 - Diagnostic de certitude à la PBH.



Patients Immunodéprimés

Immunodépression sévère

Contexte pré et post greffe de cellules souches (allogreffe)

- **GVH digestive aigue**
 - Graft Versus Host
 - Maladie du greffon contre l'hôte
- 10 à 40 j après la greffe
 - Éruption cutanée, prurit
 - Atteinte oesophagienne ; diarrhée, fièvre, douleurs abdominales.
 - Atteinte iléo-colique et gastrique : muqueuse remplacée par un tissu de granulation
 - Epaissement pariétal, œdème sous-muqueux, signe du halo.

