

Maladie à IgG4  
De la tête aux pieds en passant par  
les vaisseaux

Michèle Dugal

Interniste

Novembre 2015

# Déclaration de conflits d'intérêts

- Aucun!

# Plan

- 1.Histoire de cas
- 2.Définition/Nomenclature
- 3.Pathophysiologie
- 4.Manifestations cliniques
- 5.Traitemet

## Histoire de cas CSSS de Sept-Iles

- H 67 ans
  - ATCD: neo prost (chx 2008)  
*DM-Dlp*
- Avril 2014 : ADP cervicales  
↑parotides*
- ct scan cou: ↑parotides g>d  
↑↑gldes ss-max*
- thorax: adp hilaires et mediastinales

- Syndrome lymphoprolifératif ?
- Médiastinoscopie :Négative
- JUILLET 2014
  - asthénie-perte de poids
  - sensation de plénitude gastrique
  - ictère de novo
  - selles pâles
  - urines foncées
  - prurit
  - satiété précoce
  - drl abdo sup 2-3/10

# Histoire de cas ( csss de Sept-Iles)

## Labos:

- INR 1,6
- AST;153 /ALT: 260
- P.alc: 559 /GGT: 629
- Bil.T: 164 (136 D)
- Amylase: 208/Lipase: 295

Écho abdo: Pancréas hyperéchogène diffus a/n de la tête, Wirsung non dilaté, effet de masse 46x37x28mm à la tête du pancréas, VB dilatée, courvoisier, cholédoque dilaté (sans cholédocholithiase)

Clinique: Ictère non douloureux

DX: Néo pancréas VS xxx

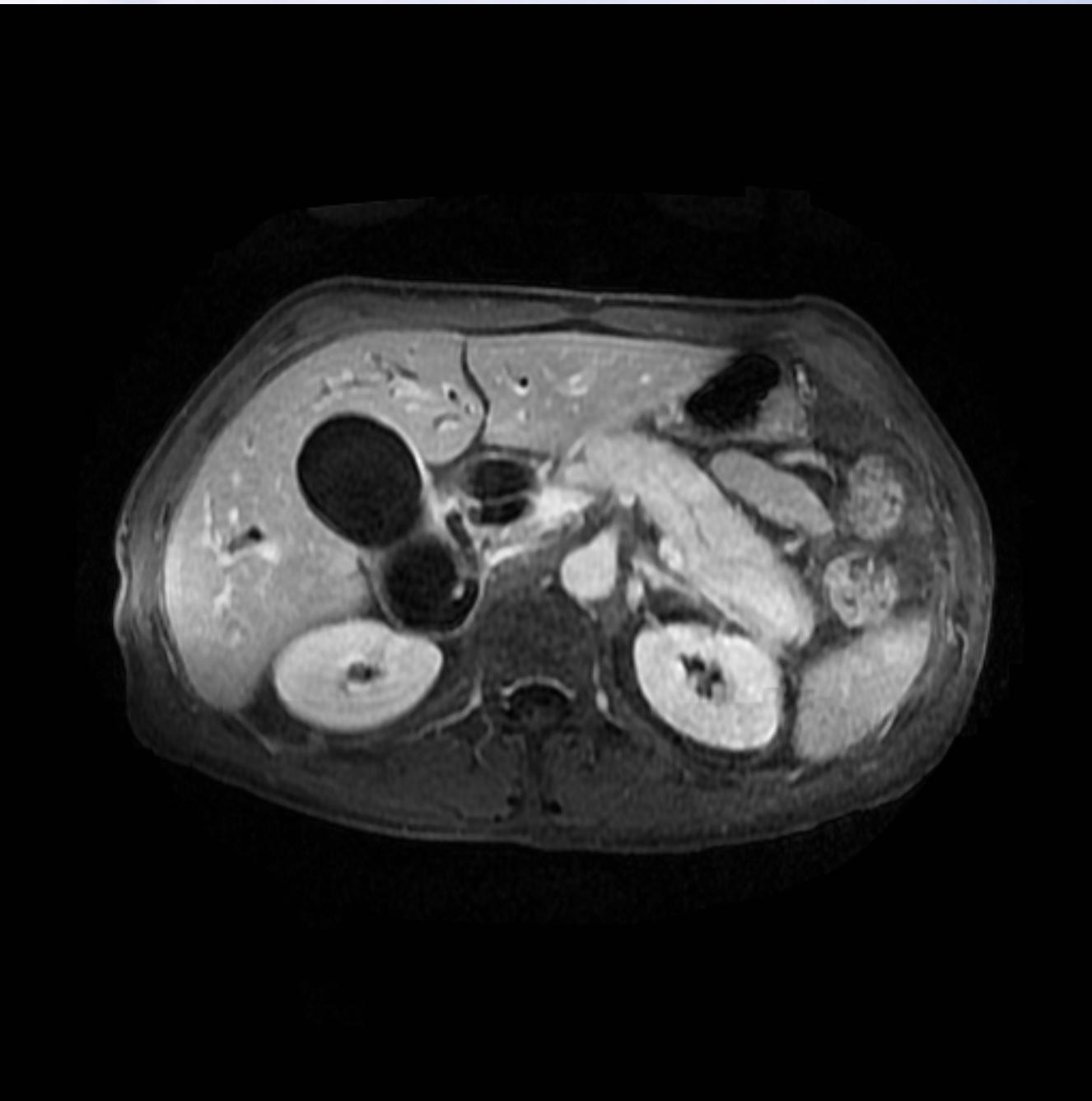
The background of the slide is a photograph of a natural landscape. It features a calm lake in the foreground, a range of mountains with dark peaks in the middle ground, and a sky filled with wispy, white cirrus clouds against a clear blue backdrop.

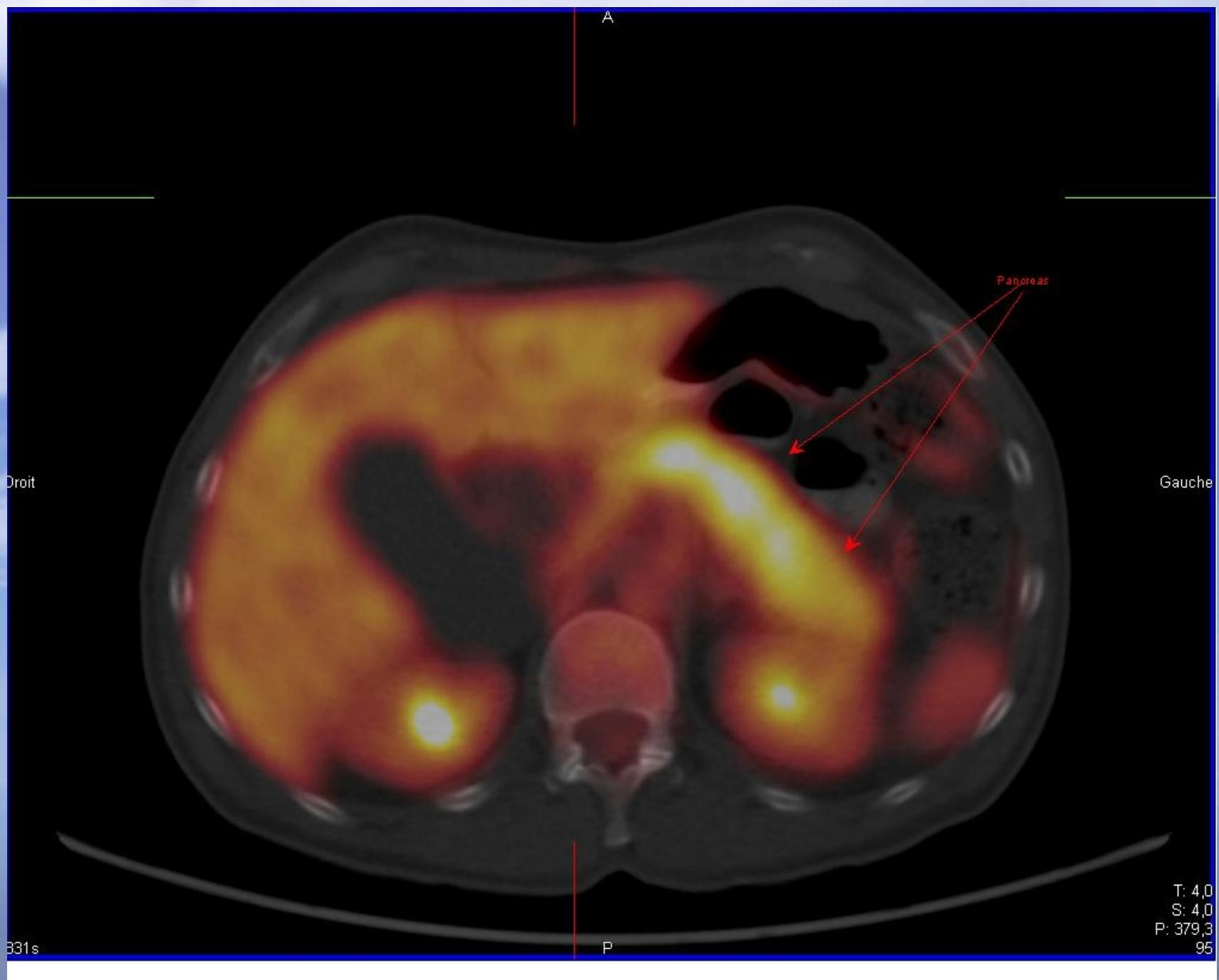
Transfert en chirurgie

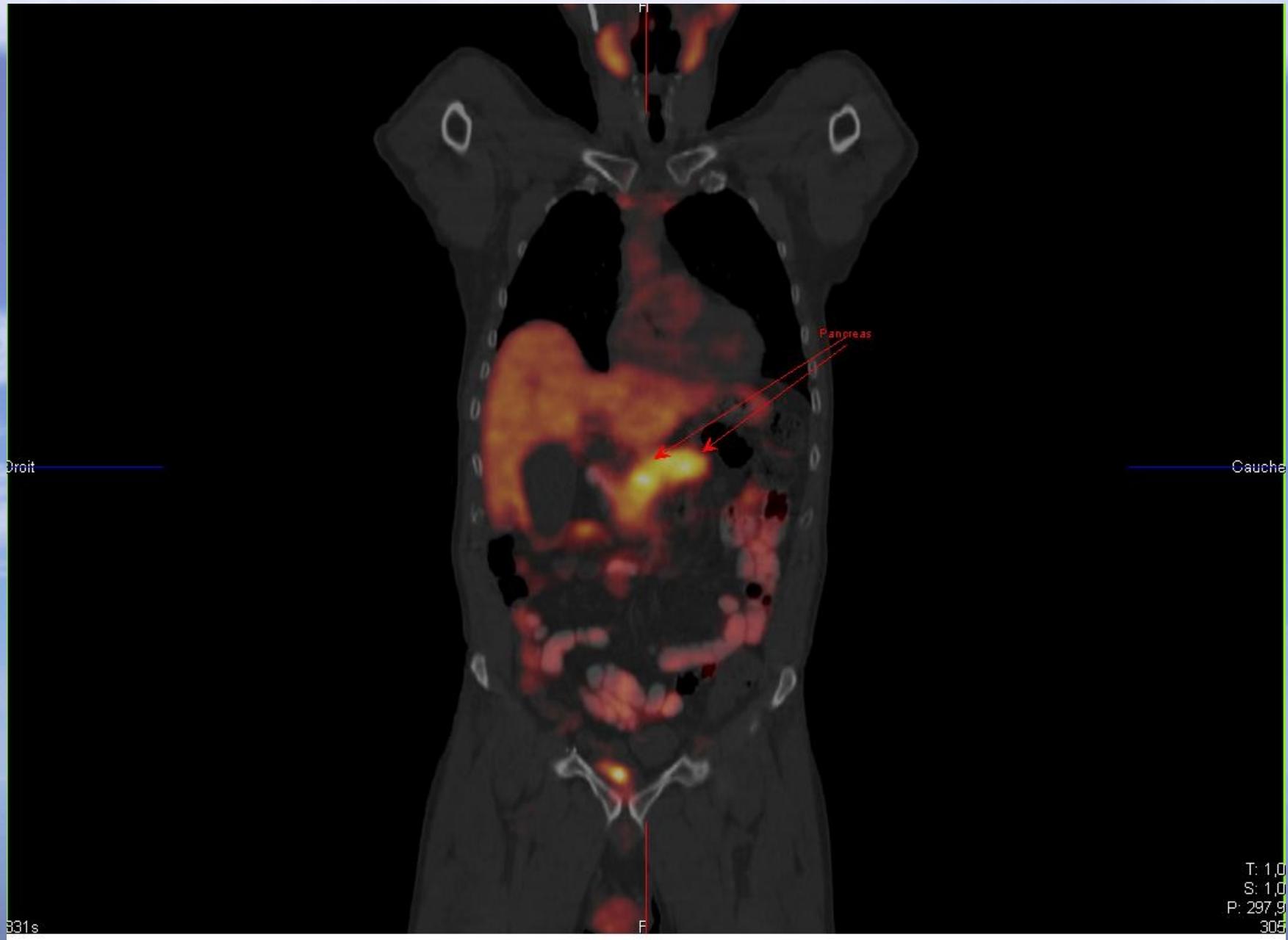
HDQ



# Examens complémentaires radiologiques demandés







# Histoire de cas

- Transfert HDQ Chx
- **IRM abdo avec GADO;**  
Combinaison d'atteinte VB+vésicule + pancréas évocatrice d'un processus fibro-infectieux avec pancréatite auto-immune
- Suggère IgG4 related disease
- L'absence de dilatation du Wirsung aussi serait atypique pour une néoplasie
- **TEP:** -Aspect infiltratif diffus du pancréas suggère atteinte inflam. VS infectieuse plutôt que néoplasique
  - Dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques , augmentation de la VB par compression extrinsèque
  - ADN hypercaptantes médiastinales et hilaires bilat.

# Histoire de cas

- Prednisone débutée 40mg die /sevrage de 5 mg/2sem.
- Amélioration globale: ↓prurit, ↓ictère, selles normales, amélioration bilan hépatique: AST: 68, ALT: 184, GGT: 179 PA: 230
- Dosage IgG4 reçu: 11,6 ( $\uparrow$ ): -**IgG**: 21,65 (7-16)
  - IgG1: 13,6 (5-11,6)/ IgG2: 3,74 (1,5-6,4)/IgG3: 0,544 (0,22-1,180)/ IgG4:11,6 (0,08-1,43)
  - IgM: 0,98
  - IgA :2,54
- CEA: 1,3
- CA 19-9: 268 (N <37)
- Anti SSA/SSB: Négatif

# Suivi 28/08/2014

- CT thorax + abdo
  - 1) Nette diminution ADP médiastinales
  - 2) Régression quasi complète des signes de pancréatite et régression de la dilatation des VB

## Suivi 2015

-Augmentation enzymes hép.

-Récidive: Imuran 100mg + winpred 3mg

# Cas 2

- Homme de 24 ans
- 12/2014: Dlr FID (HD d'Artabaska)
- TDM/TAP: Épaississement pleural discontinu G  
Épaississement autour Vx iliaques  
Engainement uretère D (HND)
- Consult Med. Interne: Lymphome?
- Labos: VS 114
- TEP: Captation hypermétabolique des épaississements de la plèvre et des vaisseaux (manchon)
- Référé à T-R: Biopsie de plèvre: Fibrose intense  
Petit infiltrat L/P

# Cas 2

- Visite contrôle Med.Interne 02/15:
  - Créat: 495; TDM: HN bilat.
  - Mise en place double J-D
- Transfert HDQ pour biopsie
  - Double J dysfonctionnel (néphros. D installée) et double J bilat.
  - Vs: 69, PCR: 38
  - Lamesrévisées: Pas de marquage IgG4 significatif
  - Ca 19-9; Ca125; CEA;  $\alpha$ féto; LDH → NÉGATIFS
- Consult hémato-onco: Probabilité de lymphome ou autre néo très faible
- Consult uro: Risque de biopsie de la fibrose péri-iliaque trop élevé
- IgG4 élevés: 2470g/L (N: 0,8-1430)
- IgGG: 15000/ IgM: 0,33/IgGA: 4,77
- **RATIO IgG4/IgG: 16% (N<5%)**

## Cas 2

- Corticothérapie 26/02/2015 ad 09/2015
- Néphrostomie D retirée
- TDM 04/2015: ↓Épaississement pleural G  
    ↓ ↓ ↓ Manchon tissulaire péri-iliaque  
    Disparition de l'HN
- 10/2015: -Évolution favorable
  - Double J toujours en place
  - Crétat stable ; cortico cessés
  - BEG

# IgG4- RSD (related systemic disease)

- Condition systémique récemment reconnue (2003) , caractérisée par des trouvailles histopathologiques uniques dans une grande variété d'organes
- **Pancreatite auto-immune(AIP):-** type 1:(1995)  
Début de la série!!(infiltrat décrit L/P +fibrose)
  - 2001 Hanano et al.:↑IgG4 dans AIP
  - 2003 Kamisawa : AIP fait partie maladie systémique et il propose IgG4-related auto-immune disease

# IgG4 RSD

- **Condition fibro-inflammatoire caractérisée par:**
  - \*Formation de lésions oédémateuses intra-organes
  - \* Infiltrat L/P dense , riche en plasmocytes IgG4 +
  - \* Fibrose
  - \*Augmentation des niveaux sériques d'IgG4  
(fréquent;pas omni-présent)
  - \*Réponse rapide au Tx (cortisone)
- Ressemble à sarcoidose, maladie multi-systémique dont l'histopathologie est distinctive d'un organe à l'autre

# IgG4 RSD

- 1er organe décrit: Pancréas (années 2000, littérature japonaise et coréenne)
- D'autres ont suivi: tractus biliaire, glandes salivaires, tissus orbitaux, glandes lacrimales, muscles extraoculaires, reins, méninges, thyroïde, peau...
- Dénominateur commun (Dx):
  - 1) ↑ plasmocytes IgG4 tissulaires
  - 2) Trouvailles histopathologiques typiques

- **Table 1. Different names employed to refer to IgG4-related disease**
- Name Ref.
- IgG4-related disease 25
- IgG4-associated disease 23
- IgG4-related systemic disease 26
- IgG4-related sclerosing disease 16
- IgG4-related systemic sclerosing disease 42
- IgG4-related autoimmune disease 4
- Hyper-IgG4 disease 43
- IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome 44
- Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) 45
- IgG4 syndrome 46

# IGg4 RD

## Maladies connues pouvant faire partie du spectre de IGg4RD

### Nom ancien

- Maladie de Mikulic'z
- Tumeur de Kuttner
- Thyroidite de Riedel
- Aortite sclérosante chronique.
- Aortite abdo.inflammatoire
- Fibrose rétropéritonéale
- Pancréatite auto-immune
- Cholangite sclérosante
- Pseudotumeur orbitaire
- Fibrose angiocentrique eosinophilique
- Médiastinite - mésentérite sclérosante sclérosante
- Pseudolymphome cutané
- Pachyménigite hypertrophique
- Néphrite interstitielle idiopathique avec dépôts TI extensifs

### Organes touchés

- Glande salivaire et lacrymale
- Glandes sous-maxillaires
- Thyroïde
- Aorte
- Aorte abdominale
- Rétropéritoine
- Pancréas
- Voies biliaires
- Orbites
- Sinus et cavités nasales
- Médiastin-mésentère
- Peau
- Méninges
- Reins

# IGg4 RD

## Mikulicz

- Oedème idiopathique bilatéral non douloureux des glandes lacrymales, des parotides et des sous-maxillaires

## Tumeur de Kuttner

- Augmentation glandes sous-maxillaires
  - *IGg4(Sous-maxillaires peuvent devenir très grosses)*

*(Sjogren: parotides>>>sous-max; antissa-ssb)*

Sialadénite chronique sclérosante

# Riedel (1,06/100 000)

- Décrise en 1896
- Tuméfaction thyroïde, indurée++ (fer)
- Processus fibrotique associé à une inflam.  
avec cellules mononucléées
- Ad hypoparathyroidie, atteinte du nerf  
récurrent laryngé, compression de la trachée,  
du médiastin et de la paroi thoracique ant.
- Associé à fibrosclérose multifocale (FRP-  
médiastin-VB- espace rétrobulbaire)

**Ratio H:F→5:1**

**Age moyen>50 ans**

**1 ou plusieurs organes affectés(60 à 90 %)**

Tous les organes touchés partagent similitude

\*Pathologique

\*Sérique(60-70%;IGg4↑)

\* Clinique(Oedème tissu touché)

Et réponse favorable au traitement...

- Mode de présentation
- *Développement sub-aigu d'une masse dans l'organe affecté:*
  - pseudotumeur de l'orbite*
  - masse rénale*
  - *lésions nodulaires pulmonaires*
  - augmentation diffuse d'un organe(ex:pancréas)*
- Trouvaille parfois pathologique ou radiologique

# Critères diagnostiques 2009

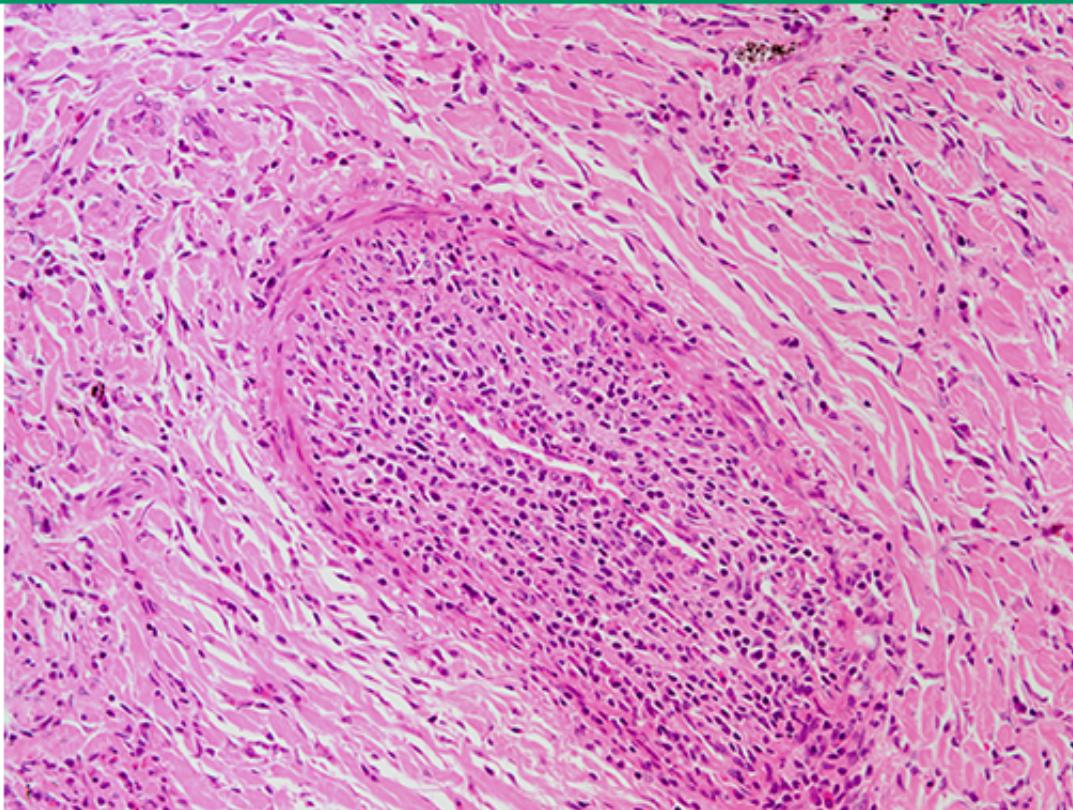
## Comité national japonais

- (1) Clinically, diffuse/focal enlargement, or mass-forming, nodular/thickened lesions in one or more organs
- (2) Elevated levels of serum IgG4 ([135 mg/dl])
- (3) Histopathological findings
  - a)-Prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes with fibrosis, but no neutrophilic infiltration
  - b)Abundant infiltration of IgG4-positive plasmacytes ([10/hpf) and/or a ratio of IgG4/IgG-positive cells of[40%
  - c)Storiform/swirling fibrosis
  - d)Obliterative phlebitis
- **Diagnostic de l'IgG4-related disease:** (1) + (2),  
ou (1) + (3) a - b,  
ou (2) + (3) a - b,  
ou (3) a-b-c-d

# Histopathologie

- **IGg4** sérique et tissulaire insuffisants pour DX
- Patho: (1)Infiltrat lymphoplasmocytaire (T+B)  
désorganisé,emmelé,spiralé.  
(2)phlebite obliterative  
(3)Infiltrat léger à modéré d'éosinophiles
- ✓ Si organes glandulaires:
  - infiltrat autour des canaux
  - infiltrat en forme de masse pouvant détruire l'organe
- PLUS : confirmation IgG4 sur les plasmocytes  
>10-50/champ ou ratio IgG4/IgGT >50%**
- **PAS de neutrophiles, Pas de granulomes**

## Obliterative phlebitis in IgG4-related disease

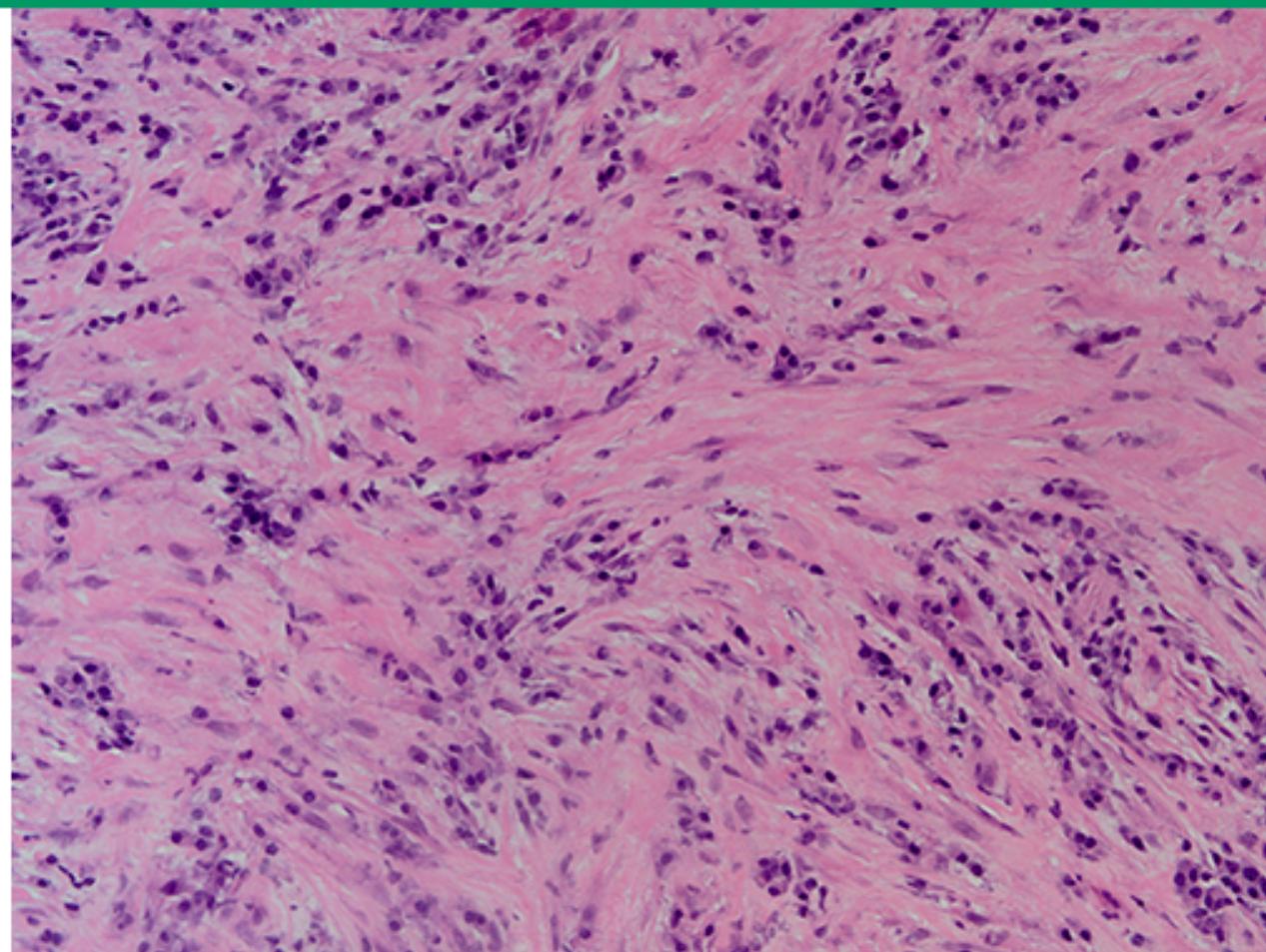


A 34-year-old man presented with a mediastinal mass that raised concern for a malignancy, but upon biopsy was found to have IgG4-related disease (IgG4-RD). This picture shows obliterative phlebitis, a histopathologic finding that is nearly pathognomonic of IgG4-RD. The vein is clearly outlined, but its lumen is nearly completely replaced with the same inflammatory infiltrate present elsewhere in the lesion. Obliterative arteritis (as opposed to phlebitis) can also occur, particularly in the lung, but is much less common than is venous involvement in IgG4-RD.

*Courtesy of John H Stone, MD.*

UpToDate®

## Storiform fibrosis in IgG4-related disease

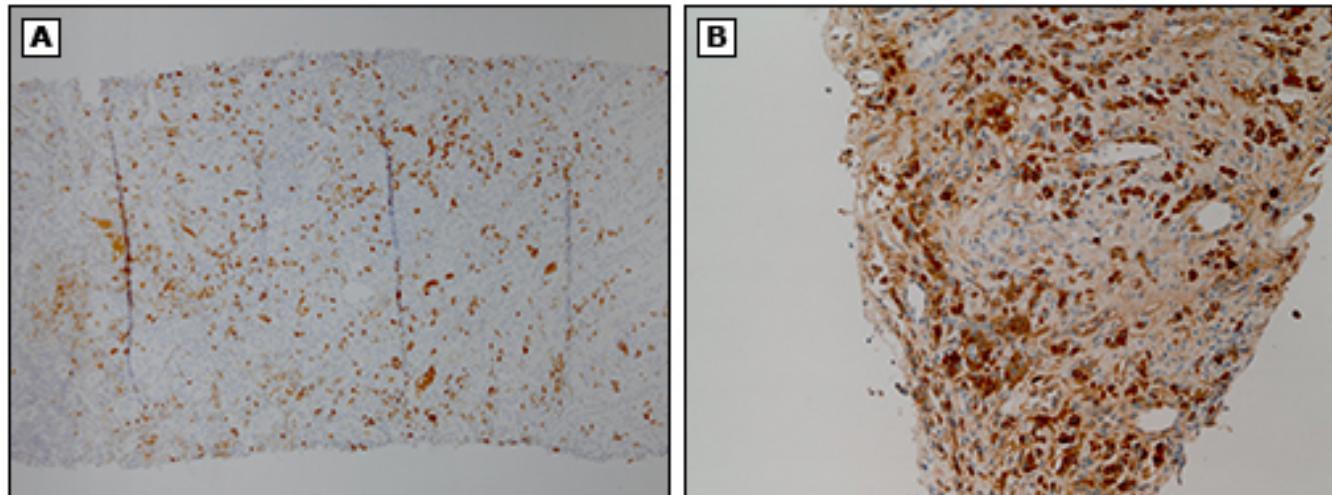


Pink, acellular areas stream through the lymphoplasmacytic infiltrate. This biopsy is from the maxillary sinus in a patient whose disease was limited to the maxillary and ethmoid sinuses.

*Courtesy of John H Stone, MD.*

UpToDate®

## IgG4 staining of renal biopsy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis

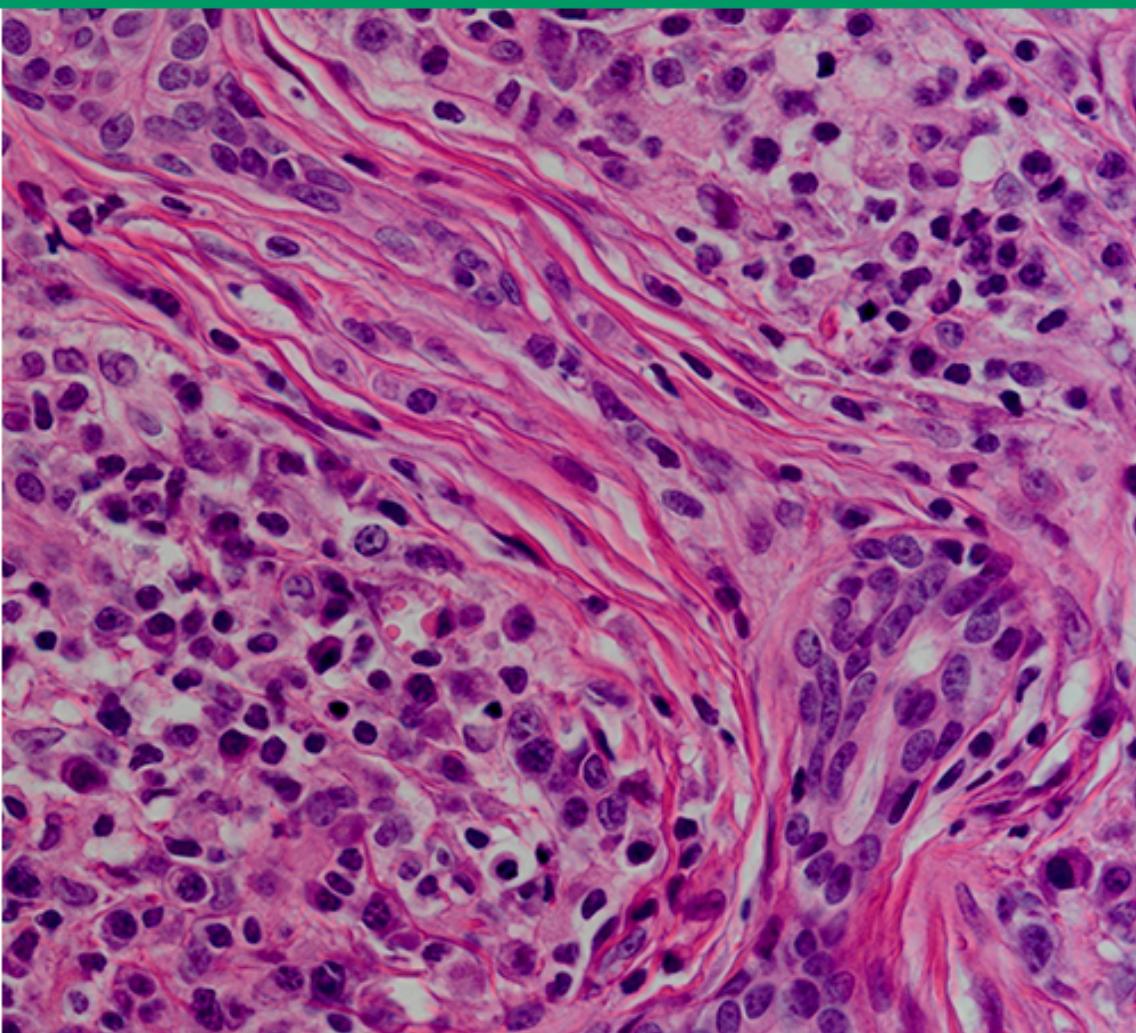


Immunohistochemical stains of renal biopsies for IgG4 in two patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Two core renal biopsies are shown. All brown-staining cells represent IgG4-positive plasma cells.

Courtesy of John H Stone, MD.

UpToDate®

## Lacrimal gland histopathology in IgG4-related disease



Lacrimal gland biopsy showing a lymphoplasmacytic infiltrate enmeshed within a stream of storiform fibrosis.

Courtesy of John H Stone, MD.

UpToDate®

# Histopathologie

- Si phase avancée ...FIBROSE (moins d'inflammation)
- DX DIFFÉRENTIEL : -Lymphome B(davantage lympho B) VERSUS -Davantage lympho T dans IgG4 RD

# Pathogénèse...

- Prédisposition génétique
  - Évidence d'autoimmunité:
    - ❖ FAN +, autres auto-ac.
    - ❖ Ressemblance AG avec H.pylori (AIP)
    - ❖ Dépôts CI (pancréas/reins)
- IgG4: Rôle mineur de tolérance aux AG et propriétés anti-inflam.
- IgG4: +reflet d'un processus primaire inflam. qu'un rôle causal
- Évidence d'une réponse allergique:
  - ❖ ↑ cytokines TH2 reliées
  - ❖ ↑ R.A. + asthme (40%)
  - ❖ 40% d'éosinophilie périphérique

### Physical Triggers of Immune Response:

- Infections
  - Bacterial, viral
  - Fungal, parasitic
- Toxins
  - Exogenous
  - Endogenous
- Food peptides
- Allergens
- Medications
- Auto antigens

Th0: Naïve T cells

Th: Helper T cells

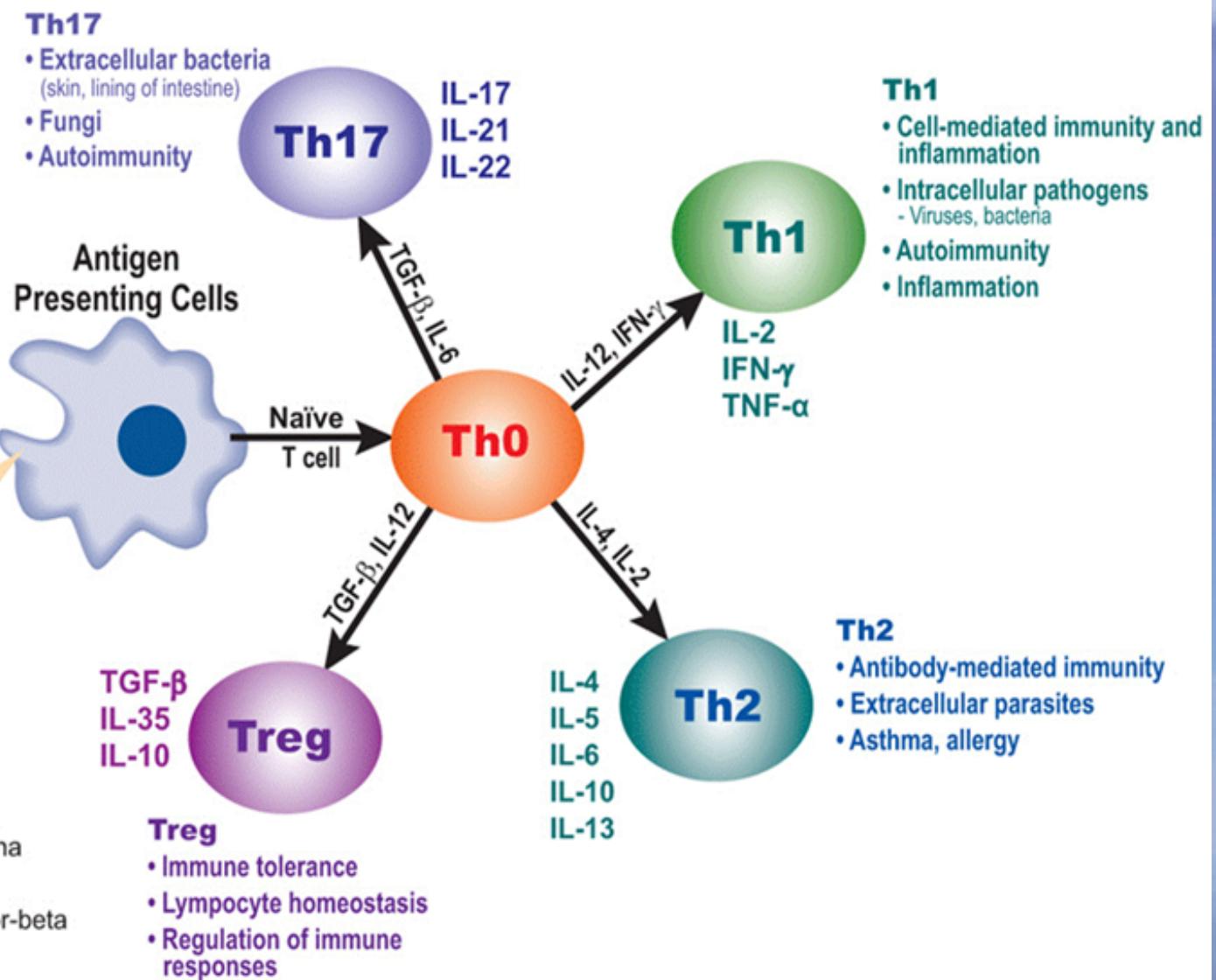
Treg: Regulatory T cells

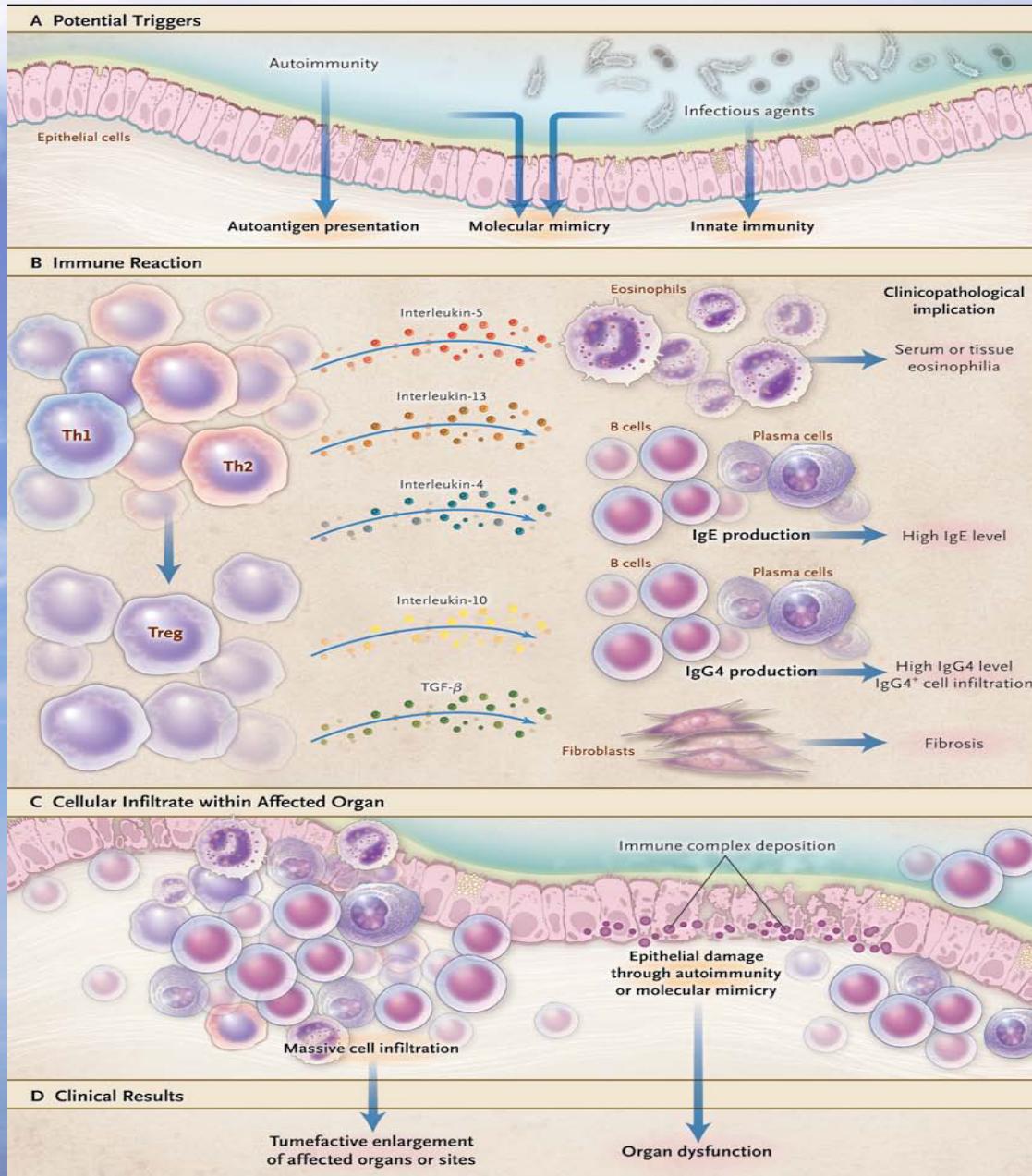
IL: Interleukin

TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor-alpha

IFN- $\gamma$ : Interferon-gamma

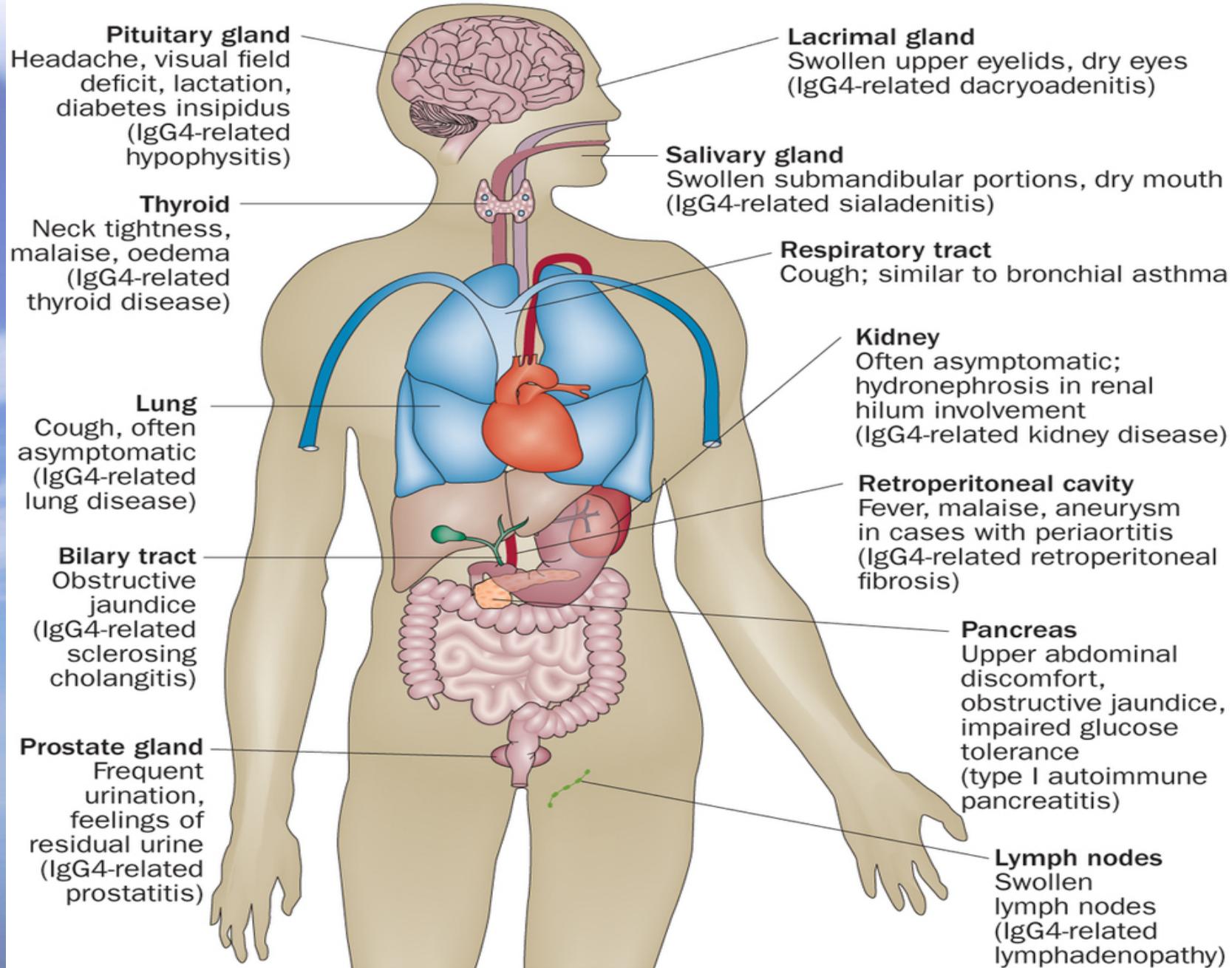
TGF- $\beta$ : Transforming growth factor-beta





# Manifestations cliniques

- Maladie multi-organes d'emblée au DX
- Peut aussi se développer 1 à la fois (qq mois à qq années)



# Manifestations cliniques

- Maladie multi-organes d'emblée au DX
- Peut aussi se développer 1 à la fois (qq mois à qq années)
- Rarement résolution spontanée de certaines manifestations
- 2 trouvailles fréquentes
  - (1)oedème de l'organe touché
  - (2)manifestations allergiques(40%)  
eczéma-asthme-éosinophilie
- Etat général variable:perte de poids si multi-organes
- Lymphadénopathie fréquente

<b>Par organe</b>	<b>Terme actuel</b>
• Pancreas	Type 1 autoimmune pancreatitis (IgG4-related pancreatitis)
• Eye	IgG4-related ophthalmic disease
• Orbital soft tissue (orbital inflammatory pseudotumor)	IgG4-related orbital inflammation
• Extraocular muscle disease	IgG4-related orbital myositis
• Orbit with involvement of multiple anatomic structures disease,	IgG4-related pan-orbital inflammation (includes lacrimal gland)
• extraocular muscle involvement, and other potential intraorbital complications)	
• Salivary glands (parotid and submandibular glands) parotitis or	IgG4-related sialadenitis or, more specifically, IgG4-related
• IgG4-related submandibular gland disease	
• Pachymeninges	IgG4-related pachymeningitis
• Hypophysis	IgG4-related hypophysitis
• Thyroid (Riedel thyroiditis)	IgG4-related thyroid disease
• Aorta	IgG4-related aortitis/periaortitis
• Arteries	IgG4-related periarteritis
• Mediastinum	IgG4-related mediastinitis
• Retroperitoneum	IgG4-related retroperitoneal fibrosis
• Mesentery	IgG4-related mesenteritis
• Skin	IgG4-related skin disease
• Lymph node	IgG4-related lymphadenopathy
• Bile ducts	IgG4-related sclerosing cholangitis
• Gallbladder	IgG4-related cholecystitis
• Liver	IgG4-related hepatopathy
• Lung	IgG4-related lung disease
• Pleura	IgG4-related pleuritis
• Pericardium	IgG4-related pericarditis
• Kidney	IgG4-related kidney disease. The specific renal complications
• Breast	IgG4-related mastitis
• Prostate	IgG4-related prostatitis

# Arthritis and rhumatism sept. 2015

**Table 2.** Sites of organ involvement and damage in the 125 patients with IgG4-related disease\*

Organ involvement	
Submandibular	35 (28)
Lymph nodes	34 (27.2)
Orbit	28 (22.4)
Pancreas	24 (19.2)
Retroperitoneal fibrosis	23 (18.4)
Lung	22 (17.6)
Parotid	21 (16.8)
Kidney	15 (12)
Aorta	14 (11.2)
Bile duct	12 (9.6)
Other ENT	10 (8)
Thyroid	7 (5.6)
Sinusitis	5 (4)
Prostate	4 (3.2)
Meninges	3 (2.4)
Liver	3 (2.4)
Nasal cavity	3 (2.4)
Sclerosing mediastinitis	2 (1.6)
Sclerosing mesenteritis	2 (1.6)
Heart	2 (1.6)
Gallbladder	2 (1.6)
Skin	2 (1.6)
Mastoid	2 (1.6)
Tonsillitis	1 (0.8)
Other organ involvement†	18 (14.4)

# MANIFESTATIONS CLINIQUES

## Pancréas

- Pancréatite de type 1: prototype de la maladie
- À l'imagerie: masse pancréatique ou ↑ diffuse
- Douleur abdominale légère
- Même néo pancréas re ictère obstructif non douloureux et masse au pancréas
- JAPON : 0.82/100,000
  - 2% des pancréatites chroniques
- 1 autre organe touché (VB: 74%, -ADP: 80%, Gldes salivaires et lacrymales: 40%, -FRP: 13%)

# Critères diagnostiques de la pancréatite auto-immune (HISORt)

- **(H) Histology** suggestive of autoimmune pancreatitis
- **(I) Pancreatic imaging** suggestive of autoimmune pancreatitis
- **(S) Serology** ( $\text{IgG4} \geq 2$  times the upper limit of normal)
- **(O) Other organ involvement** Biliary strictures, parotid/lacrimal gland involvement, mediastinal lymphadenopathy, retroperitoneal fibrosis
- **(Rt) Response to steroid treatment** - Resolution/marked improvement of pancreatic and extrapancreatic manifestations

# Pancréas

- DX différentiel avec néoplasie du pancréas
- CTSCAN:
  - ↑ diffuse du pancréas
  - Halo d'oedème au pourtour
  - Pas de dilatation du Wirsung
- IgG4 : >2x Normale(IgG4RD)
  - : <2x Normale(Néo)

# Sous-types de pancréatites auto-immunes

## Type 1

- Asie>USA,Europe
- Age avancé
- H>>F
- Ictère obstructif ( $\downarrow$ douleur)
- RX oédème-pseudo-masses
- $\uparrow$  IgG4,IgG(T)
- Autres organes touchés
- Stéroïdes : Réponse favorable
- Récidive fréquente
- Rare association avec CU

## Type 2

- Europe>USA>Asie
- Plus jeunes
- H=F
- Ictère +douleur vive
- RX oédème-pseudo-masses
- N IgG,IgG4..
- Pas d'atteinte extra-pancréas
- Réponse favorable aux stéroïdes
- Récidive rare
- Association fréquente CU

# Manifestations cliniques

## Voies Biliaires

- Manifestation extra-pancréatique la plus fréquente de la AIP de type 1 ad 70%
- Rare en l'absence de pancréatite
- Dx Diff : cholangite sclérosante primaire
- Bx via ERCP peut aider
- **Ensemble Dx** : - fibrose-infiltrat L/P riche en IgG4  
-IgG4 (s)  
- Réponse aux cortico  
+/- autres organes touchés

# Manifestations cliniques

## Glandes Salivaires

- Manifestation fréquente
- Ad 40% des AIP (atteinte salivaire et/ou lacrymale)
- Sialadénite survient avant AIP
- Autant H=F (Sjogren F>H)
- Trouvailles patho...infiltrat L/P;phlébite obliterante;fibrose..
- IgG4 et IgE ↑
- **Contrairement à Sjogren** : -moins de xérophtalmie,de xérostomie, d'arthralgies et moins d'auto-ac
  - plus d'ashtme, d'AIP,de TIN



# Manifestations Cliniques IgG4 maladie ophtalmique

- Dacryoadénite (bilatérale):souvent associée à l'atteinte des glandes salivaires
- Pseudotumeurs orbitaires (25-50 % des cas sont IgG4 reliés)
- Myosite orbitaire
- ?Prédisposition au Malt?
- Dx Diff: lymphome-Wegener-orbitopathie de Graves



# Manifestations Cliniques Polyadénopathies

- Localisées ou généralisées (Mediastinal-hilaire-axillaire-intra-abdo)
- 80% AIP + adénopathies
- Non douloureuses
- *Parfois: seule manifestation*
- **Biopsie :** 5 pattern : \* tous riches en cellules IgG4+
  - \* majorité infiltration éosinophilique
  - 1;multicentrique Castleman-like
  - 2;hyperplasie folliculaire
  - 3;expansion interfolliculaire
  - 4;transformation progressive des centres germinaux-like
  - 5;inflammatoire nodal pseudotumeur-like
- **Souvent hyperplasie réactionnelle ...si pas de recherche spécifique d'IgG4 ...on passe a coté....**



# Manifestations Cliniques

## REIN

- Pseudotumeurs inflammatoires
- **Patho** :Néphrite interstitielle (*infiltrat L/P diffus et fibrose*)  
: +rare GMN membraneuse avec depots IgG4 sub-épithéliaux
- Imagerie : - Augmentation de volume des reins  
-Masses focales rénales
- Atteinte d'autres organes :95% et +
  - sialadénite ;83%
  - ADP;44%
  - AIP;39%
  - lésions pulm;26%
  - Dacryoadenite;30%

# Manifestations Cliniques Fibrose rétropéritonéale

- Mode de présentation: -uropathie obstructive (75%); IRA 47%
  - Douleur au dos ,aux flancs
  - Oedème MI
  - HN
- VS/PCR ↑

## ➤ **COMPRESSION**

- A. des MI : Claudication cuisses
- A mésentériques: Ischémie mésentérique
- A rénales: Hypertension de novo
- Ao thoracique: Voix éteinte; toux sèche; claudication MS
- VCI/ Veines iliaques: OMI +/- TVP

# Manifestations Cliniques

## Fibrose rétropéritonéale

- **1/3 post-RT;** cancer; médicamenteux (dérivés ergo, methysergide, bromocriptine, méthylldopa, hydralazine); infectieux(TB-histoplasmose-actinomycose); maladie de Erdheim-Chester post hémorragie du RP; post lymphadénectomie etc...
- **2/3 Idiopathiques:**
  - \*manifestation d'une maladie auto-immune
  - \*autres: #vasculite des gros vaisseaux  
#ac dirigés contre fibroblastes  
#infiltrat plasmocytes: IgG4 + (2/3 cas idiopathiques)

# Péri-aortite et fibrose rétropéritonéale

- FRP idiopathique (maladie de Ormond):
  - 2/3 des cas reliés à maladie IgG4
- Se divise en : -FRP IgG4 –reliée
  - Aortite abdominale IgG4 reliée
  - Fibrose péri-anévrysmale IgG4r
- 3 sites: -Périaortique(83%); -iliaques (65%);
  - périurétéal → obstruction → HN
  - Masse (grande plaque) le long du RP

# Péri-aortite et fibrose rétropéritonéale

- Dx patho: Fibrose +++ (emmêlée)
  - Infiltrat L/P faible
  - Phlébite oblitérative
- Nombre plasmocytes IgG4 parfois faible, d'où l'importance d'un ratio (plasmocytes IgG4 / plasmocytes IgG total)

# Manifestations Cliniques Fibrose rétropéritonéale

- ✓ IMAGERIE TDM /TAP pour EXCLURE FIBROSE SECONDAIRE
- ✓ Dx difficile car stade de fibrose souvent avec la `fibrose rétropéritonéale`!!
- ✓ Idéalement histo classique +sérologie positive

-La plupart des FRP –IgG4 reliées: Atteinte d'autres organes

Série de 14 cas → 11 pancréas; 3 salivaires; 2 ADP; 1 péri-aortite médiastinale

# Manifestations Cliniques

## Aortite-IgG4R

- Aortite abdominale ou thoracique
- Cause d'aortite non infectieuse
- Peut entraîner anévrismes ; s'étendre en péri-aortique puis causer fibrose rétropéritonéale
- **Souvent Dx rétrospectif** cid post-op

Patho -aortite L/P

- anévrisme inflammatoire
- péri-aortite

*Sur 638 résections aortiques thoraciques*

*33/638 Aortites non infectieuses*

*3/33 (9%) =IgG4-reliées*

*3/638=0.5% de toutes les chirurgies*

- Tx: difficile → formation possible de faux anévrisme pendant le tx aux GC  
→ Chx endovasculaire parfois nécessaire avec poursuite des GC pour éviter d'autres manifestations



# Manifestations Cliniques

## Autres Organes

- **Thyroïde** ; hypothyroidie
- **Seins** ;masses multiples ovalaires non dlr.
- **Poumons** ; toux-hémoptysie/dyspnée/Dlr th.  
;nODULES, consolidations,  
épaississement pl.  
;pseudotumeurs ou  
pneumonites interstitielles
- **Hypophyse** ;degrés variables hypopituitarisme  
;présence d'atteinte d'autres organes  
;IgG4+

# Manifestations Cliniques

## Autres Organes

- Méninges : Pachyméningite (céphalée-paralysie de nerfs craniens )
- Foie: Hépatite auto-immune like, pseudotumeur inflam. Hépatique
- Lésions osseuses destructrices, nasosinusales (Wegener like)
- Peau : Plaques ou papules visage + cuir chevelu
- Péricarde : QQ cas de péricardites constrictives

**TABLE 1. Main Laboratory Abnormalities and Immunological Features Detailed in the Main Series (n>10) of Patients With IgG4-Related Disease<sup>4,5</sup>**

Elevated C-reactive protein levels	33/182 (18)
Eosinophilia	74/219 (34)
Serum IgG levels (mg/dL)	
>1800	313/510 (61)
Mean of individual values (n=192)	2589.17 (range, 611-9470)
Range of mean IgG values (26 studies) (mg/dL)	
<1800	4/26 (15)
1800-3600	20/26 (77)
3601-5000	2/26 (8)
Serum IgG4 levels (mg/dL)	
>135	1586/1883 (84)
Mean of individual values (n=192)	769.42 (range, 15-4020)
Range of mean IgG4 values (42 studies) (mg/dL)	
<135	1/42 (2)
135-270	4/42 (10)
271-540	8/42 (19)
541-1080	24/42 (57)
>1080	5/44 (11)
Mean serum IgG4/total IgG ratio (%)	39.92 (range, 25-86)
Serum IgE levels >360 IU/mL	96/165 (58)
Autoantibodies and complement	
Antinuclear antibodies	168/524 (32)
Rheumatoid factor	50/255 (20)
Anti-Ro/SSA antibodies	14/249 (6)
Anti-La/SSB antibodies	0/249 (0)
Low complement levels	80/220 (36)

\*Values are presented as n/N (%) or as otherwise indicated, with n = number of cases with the feature, and N = number of cases in which the feature was detailed.

# Quand en faire un Dx

- **Y penser**
  - \* Pancréatite de cause X
  - \* Cholangite sclérosante
  - \* ↑ volume bilatérale salivaire ou lacrymale
  - \* Fibrose rétropéritonéale
  - \* Pseudotumeur orbitaire ou proptose
- Bx : fibrose - phlébite oblitérative - éosinophilie tissulaire modeste
  - infiltration tissulaire L/P (IgG4)
- IgG4 sérique : aide au dx mais pas dx



↑↑chances si 1 critère clinique +niveau IgG4 ↑  
+symptômes d'allergie  
+et/ou processus fibrotiques

# Diagnostic

- Biopsie tissulaire
- Dosage d'IgG4 : ↑85% des cas (>135 mg/dl)
  - :pas de corrélation niveau/activité mx
  - :paramètre utile pour suivi
  - dans certains cas
  - :niveau ↑ avec nombre
  - d'organes; ↓ avec TX

# DIAGNOSTIC

## Examens complémentaires

- TDM /TAP: atteinte sub-clinique d'autres org.
  - TEP - IRM
  - Sédiment urinaire
  - IgE totaux et éosinophiles sériques
- **Dx différentiel:**
- 1 seul organe: Néo
  - Plusieurs organes: lymphome, néo métast.
  - Autres causes d'IgG4 élevées sériques
  - Autres causes de plasmocytes IgG4 tissulaires élevés

**TABLE 3. Differential Diagnosis in Patients With Suspected IgG4-Related Disease Associated With Elevated Serum IgG4 Levels<sup>66-71</sup>**

Disease	No. of patients tested	No. of patients with serum IgG4 levels > 135 mg/dL	Percentage of patients with IgG4 levels > 135 mg/dL
Sjögren syndrome	284	22	7.7
Pancreatic cancer	153	8	5.2
Systemic lupus erythematosus	122	17	13.9
Rheumatoid arthritis	83	12	14.5
Biliary tract cancer	64	4	6.2
Chronic pancreatitis	45	2	4.4
Systemic sclerosis	44	3	6.8
Liver cirrhosis	22	2	9.1
Chronic hepatitis	21	1	4.8
Castleman disease	16	7	43.7
Hypereosinophilic syndrome	16	2	12.5
Interstitial lung disease	12	4	33.3
Behçet disease	10	1	10
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	7	5	71.4
Asthma	7	1	14.3
Inflammatory myopathies	6	1	16.7
Antiphospholipid syndrome	5	1	20
Mixed connective tissue disease	5	0	0
Microscopic polyangiitis	5	1	20
Healthy controls	77	1	1.3

SI conversion factor: To convert mg/dL values to mmol/L, multiply by 0.0259.

**TABLE 4. Differential Diagnosis in Patients With Suspected IgG4-Related Disease Associated With Tissue Infiltration by IgG4+ Cells**

Vasculitis

- Eosinophilic granulomatous with polyangiitis (Churg-Strauss)
- Granulomatosis with polyangiitis (Wegener)
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis

Hematological malignancy

- Castleman disease
- Extranodal marginal zone B-cell lymphoma
- Follicular lymphoma
- Angioimmunoblastic lymphoma

Solid-organ neoplasms

- Pancreatic cancer
- Lung cancer
- Sarcoma

Infections

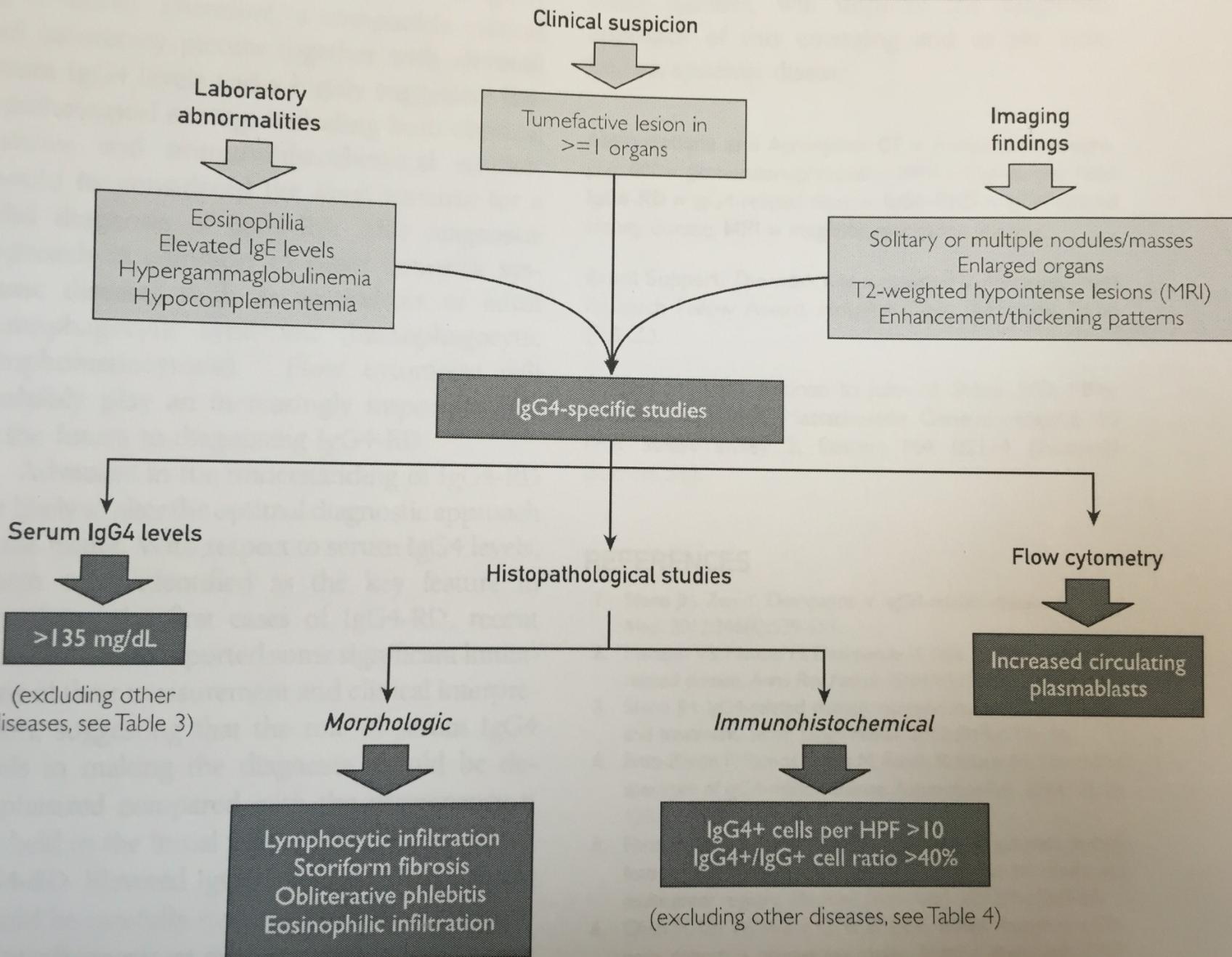
- Pulmonary abscess
- Epstein-Barr virus-related lymphadenopathy
- Aortitis caused by chronic *Staphylococcus aureus* infection

Digestive diseases

- Inflammatory bowel disease
- Diverticulitis

Other systemic diseases

- Rheumatoid arthritis (synovium and lymph nodes)
- Histiocytosis (Rosai-Dorfman disease)



# Traitement

- Corticostéroïdes en qq semaines
  - ↓ masses ou du volume de l'organe
  - ↓ symptômes
  - amélioration fonctionnelle de l'organe touché
  - ↓ IgG4
- Faible % de mauvais répondeurs (+ si fibrose..)
- Pred 40 mg à ↓ sur 2 à 6 mois
- Si R au TX ou dose de maintenance > 10mg
  - Rituximab 1 Gm IV X 2 (↓ Bcell IgG4)
  - Imuran –Cellcept-MTX

# Rituximab

- Étude récente: *annals of Rhumatic disease*
- Anti-CD20 → déplétion Bcells → ↓ plasmocytes producteurs d'IgG4
- 30 IgG4-RD: 2 doses rituxan 1 g IV
- RTX seul ou RTX +gluco<2 mois
- Outcome primaire: 1) ↓ Maladie
  - 2) 0 flare avant 6 mois
  - 3) Pas de GC nécessaire entre mois 2 et 6
- 77% ont atteint le outcome
- 47% rémission complète à 6m, dont 40% demeurent à 12m

# Pronostic

- Récidives fréquentes
- Si pas TX    ††cirrhose et hypertension portale  
                  ††fibrose rétropéritonéale  
                  ††complication d'anévrismes (diss )  
                  ††obstruction biliaire  
                  ††fatigue ,perte de poids ...
- risque de néoplasie (lymphome-néo  
dig,prost,poumons,thyroide,vb)

# Conclusion

## IgG4 related disease



- Maladie d'abord littérature japonaise et plus connue des gastro-entérologues et chirurgiens
- Maladie systémique de + en + diagnostiquée, d'étiologie imprécise chez H d'âge moyen
- Collection d'atteinte d'organes avec les mêmes critères pathologiques, cliniques et sérologiques, autrefois considérés non reliés
- Y penser ,la reconnaître pourra faire éviter des chirurgies majeures...





FIN

Merci!