

Fibrosclerosing IgG4 Disease with Extensive Evolution

H. Ait El Hadj^{1*}, H. Khaldi¹, I. El faqyr¹, S. Zahid¹, I. Bahbouhi¹, J. Yousfi², M. Zahlane², O. Hocar¹, N. Akhdari¹, S. Amal¹

¹Service de Dermatologie, Hôpital Arrazi, CHU Mohammed VI, Faculté de Médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, CHU Mohammed VI BP2360 Principal, Avenue Ibn Sina, Marrakech, Marocco

²Service de médecine interne, Hôpital Arrazi, CHU Mohamed VI, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Marocco

DOI: [10.36347/SJMCR.2019.v07i12.016](https://doi.org/10.36347/SJMCR.2019.v07i12.016)

| Received: 16.12.2019 | Accepted: 25.12.2019 | Published: 30.12.2019

*Corresponding author: Ait El Hadj Hasna

Abstract

Case Report

Cutaneous involvement in hyper-IgG4 syndrome is rarely reported and rarely is in the foreground. We report an observation of a 56-year-old woman had an infiltrated erythematous placard of the face, surmounted by subcutaneous nodules in front of the cheeks, evolving during 10 years. Cutaneous biopsy showed dense lymphoplasmocytic septal panniculitis with fibrosis. The synthetic antimalarials were prescribed in the hypothesis of a lupus panniculitis, associated with the general steroids, without improvement. Paraclinical investigations revealed pachymeningitis, mediastinal lymphadenopathy, and a high IgG4 serum assay. The diagnosis of hyper-IgG4 syndrome was retained. Given the corticoresistance, treatment with rituximab has been proposed. The patient experienced acute respiratory distress with fatal evolution. This observation underlines the interest of looking for the IgG4 syndrome in the case of an infiltrated placard with histology fibrosis and a dense lymphoplasmocytic infiltrate, after eliminating the other differential diagnoses.

Keywords: Hyper-IgG4 syndrome, Infiltrated placard, Corticorésistance.

Copyright @ 2019: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium for non-commercial use (NonCommercial, or CC-BY-NC) provided the original author and source are credited.

INTRODUCTION

Le syndrome d'IgG4 ou maladie systémique associée aux IgG4 est une entité anatomoclinique rare récemment décrite, caractérisée par une atteinte fibro-inflammatoire d'un ou plusieurs organes, avec un infiltrat lymphoplasmocytaire exprimant des IgG4 et un dosage des IgG4 sériques élevés.

L'atteinte cutanée est rarement rapportée dans la littérature et s'associe à d'autres atteintes typiques de ce syndrome. L'atteinte cutanée peut être la seule expression de la maladie, se manifeste par des papules, nodules ou plaques infiltrées, liés à un infiltrat lymphoplasmocytaire IgG4+ dermique.

Nous rapportons une observation du syndrome d'hyper-IgG4 révélé après 10 ans d'évolution par une atteinte cutanée.

OBSERVATION

Une femme de 56 ans, avait des antécédents personnels d'un accident à la poudre à canon avec notion de corps étranger en regard de la tempe gauche depuis plus de 20 ans, une tuberculose cérébro-méningée traitée il y'a 20 ans (traitement de 9 mois),

opérée pour méningiome cérébrale depuis 18 ans, et suivie depuis lors pour une épilepsie secondaire sous valproate de sodium et carbamazépine, cholécystectomisée il y'a 5 ans, et avait un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique il y a 6 mois avec hémiparésie droite séquellaire.

La patiente présentait depuis 10 ans une plaque infiltrée initialement au niveau de la zone frontale du scalp avec évolution progressive vers la région frontale puis extension au reste du visage, ce placard étant inflammatoire, surmonté de nodules, peu prurigineux, et douloureux à la palpation. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et un amaigrissement non chiffré.

La patiente était admise dans notre formation pour le bilan étiologique. L'examen dermatologique a objectivé un placard érythémateux très induré, douloureux à la palpation, surmonté de nodules sous cutané en regard des joues, présence de multiples télangiectasies du visage, avec respect de la moitié distale du nez, de la région péri-buccale et menton (Figure-1), une infiltration des paupières plus marquée à gauche, une atrophie cutanée en regard de la tempe gauche (Figure-2). L'examen des phanères a objectivé

une plaque alopecique et atrophique légèrement érythémateuse avec présence de télangiectasies au niveau de la zone frontale gauche du scalp de 3 cm de diamètre (Figure-3). L'examen des muqueuses était sans anomalies.



Fig-1: Placard érythémateux induré, surmonté de nodules sous cutané en regard des joues, avec de multiples télangiectasies du visage



Fig-2: Placard érythémateux induré, avec une infiltration des paupières plus marquée à gauche, et une atrophie cutanée en regard de la tempe gauche



Fig-3: Plaque alopecique et atrophique légèrement érythémateuse avec présence de télangiectasies au niveau de la zone frontale gauche du scalp.

L'examen neurologique a montré une station debout et une marche impossibles, une hémiparésie droite, une hypertonie de l'hémicorps droit, sans trouble de sensibilité, ni troubles sphinctériens. Le reste de l'examen physique était sans particularité, en dehors des adénopathies juxta-centimétriques cervicales, il n'y avait pas d'hépatosplénomégalie. L'examen abdominal, cardiovasculaire et pulmonaire était normal.

Une biopsie cutanée profonde chirurgicale au niveau du placard infiltré jugale a été réalisée, montrant un épiderme atrophique par place. Le derme est fibreux et siège d'un infiltrate inflammatoire polymorphe dense fait de lymphocytes, de plasmocytes, d'histiocytes et de polynucléaires neutrophiles. Cet infiltrat s'organise en follicules lymphoïdes et il est de disposition périvasculaire et périannexielle, avec l'absence de dégénérescence de la basale et d'épidermotropisme (Figure-4). L'hypoderme comporte des lobules adipeux séparés par des septa abritant un infiltrat inflammatoire mononucléé réalisant des images de panniculite septale (Figure-5).

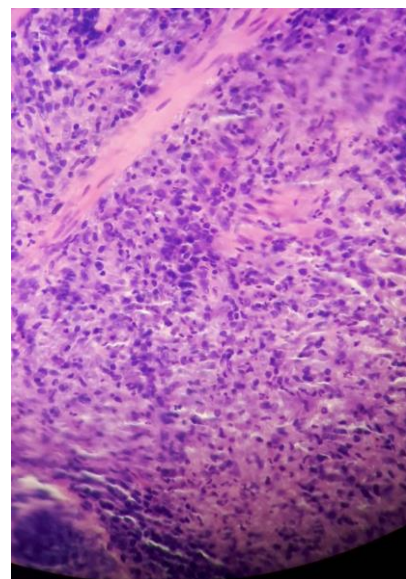


Fig-4: Examen histologique de la biopsie cutanée montrant un derme fibreux et siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe dense fait de lymphocytes, et de plasmocytes

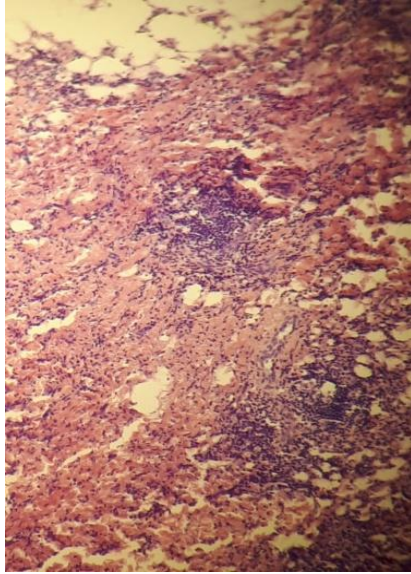


Fig-5: Examen histologique montrant un hypoderme siège d'un remaniement fibreux, associé à un infiltrat inflammatoire polymorphe

L'analyse immunohistochimique a montré une expression membranaire forte et diffuse des Lymphocytes dermiques et de rares lymphocytes intradermiques réguliers de l'Ac anti-CD3. Une expression membranaire intense et diffuse des Lymphocytes au niveau des amas folliculaires de l'Ac anti- CD20. Une expression membranaire modérée et focale des lymphocytes dermiques de l'Ac anti-CD8. Absence d'expression des lymphocytes dermiques de l'Ac anti- CD4 et l'Ac anti-CD30 (Figure-6).

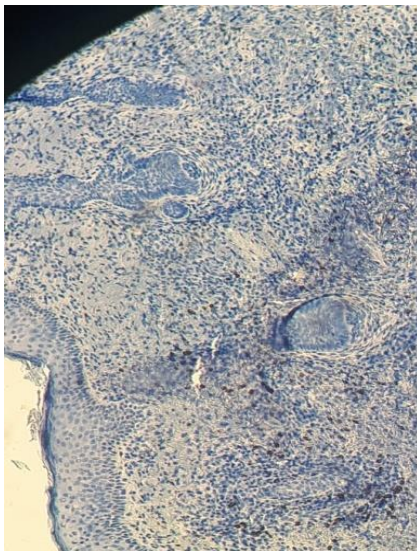


Fig-6: Examen immunohistochimique montrant un marquage lymphocytaire de CD3+, CD8+, CD20+

Une évaluation biologique a objectivé une anémie hypochrome microcytaire à 8.1 g/l, avec ferritinémie à 45.4 ug/l. Un syndrome inflammatoire biologique avec CRP à 200.35, et VS à 125 mm à la 1^{ère} heure. L'électrophorèse des protéines sériques montrait une hypergammaglobulinémie polyclonale, une cholestase biologique (GGT et PAL à deux fois la

normale). La fonction rénale était normale, la protéinurie de 24 h était négative. Le lactate déshydrogénase était normal. Le bilan immunologique: AAN+: 1/ 320, AC Anti DNA, Anti SSA, Anti SSB, AC Anti sm, Anti RNP, Anti scl70, Anti PM étaient négatifs. La sérologie syphilitique, VIH, hépatite B, et hépatite C étaient négatives.

La radiographie thoracique montrait un élargissement médiastinal, l'échographie abdominopelvienne n'a pas révélé d'anomalies. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a montré des ganglions médiastinaux de taille infra et juxta centimétrique, une urétérohydronéphrose minime droite sans obstacle décelable.

Les antipaludéens de synthèse prescrits dans l'hypothèse d'une panniculite lupique, associés à la corticothérapie générale. L'évolution était marquée par une aggravation des lésions cutanées. Par ailleurs, la patiente présentait des crises convulsives sous bithérapie anti convulsivante avec à l'IRM cérébrale une pachyméningite.

Devant le placard infiltré du visage, l'infiltrat lymphoplasmocytaire dense avec une fibrose à l'histologie, le syndrome inflammatoire biologique, des poly adénopathies médiastinales et, la pachyméningite, le diagnostic de syndrome d'hyper- IgG4 a été évoqué, et un dosage sérique d'IgG4 objectivant un taux des IgG4 sériques supérieur à 1,35 g/l (1.82 g/l), qui a permis de retenir le diagnostic.

La prise en charge était d'envisager le traitement par rituximab, vu que la patiente a présenté une corticorésistance à forte dose (1 mg/kg/j). La patiente a présenté une détresse respiratoire aigue avant de démarrer le traitement nécessitant l'hospitalisation en réanimation et, son décès par la suite.

DISCUSSION

La maladie à IgG4, est une entité anatomoclinique reconnue sur le plan international sous le terme consensuel d'IgG4-related disease, est une maladie ancienne identifiée par les différents spécialistes d'organe sous de nombreuses dénominations (syndrome de Mikulicz, thyroïdite de Riedel, fibrose rétropéritonéale...) [1]. Cette entité initialement décrite par des équipes japonaises, notamment à partir de cas de pancréatites auto-immunes de type 1 ou pancréatites sclérosantes [2], commence à être mieux définie et des cas européens et nord- américains sont rapportés.

La majorité des patients sont des hommes de plus de 50 ans (sex-ratio 3,7 à 5,7/1) [3]. Quelques rares cas ont également été rapportés chez l'enfant [4]. Au Japon, la prévalence de la pancréatite auto-immune (PAI) est de 0,8/100 000 et son incidence est évaluée

entre 0,2 et 1 pour 100 000 habitants [5]. Il n'y a pas d'étude épidémiologique dans les pays occidentaux.

La physiopathologie est mal connue. Les IgG4 constituent la plus faible sous classe d'IgG (3- 6 %). La production d'IgG4 serait dépendante de la voie Th2 et résulterait de l'effet de l'IL- 4 sur les lymphocytes B naïfs induisant leur switch pour IgG4 et IgE [6]. Bien que les mécanismes immunologiques et pathogéniques impliqués ne soient pas clairement élucidés, l'augmentation des IgG4 (et notamment du rapport IgG4/IgG tissulaire ou sérique) est maintenant associée à un certain nombre d'atteintes viscérales sclérosantes au premier rang desquelles les atteintes des glandes exocrines telles que le pancréas, les glandes salivaires et lacrymales.

Les normes d'IgG4 étant très variables d'un individu à l'autre, il convient de préciser qu'une élévation des IgG4 sériques peut être observée chez 5 % de la population [7, 8].

Maladie systémique associée aux IgG4 (IgG4-RSD) est caractérisée par la survenue d'une ou de plusieurs atteintes fibro-inflammatoires d'organes chez un même patient. En cas d'atteintes multiples, celles-ci peuvent être présentes de manière synchrone au diagnostic, ou encore apparaître de manière métachrone successivement au cours de l'évolution. Dans le registre national français, le nombre moyen d'atteinte d'organes par patient est de 3,5 (extrêmes de 1 à 7) [9].

Histologiquement, les lésions caractéristiques sont un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en plasmocytes IgG4+, une fibrose très caractéristique et des thromboses in situ [10]. Les immunomarquages ont une place prépondérante pour le diagnostic.

Le traitement de référence de l'IgG4-RSD largement admis est la corticothérapie. L'ensemble des données disponibles sont issues de séries rétrospectives, souvent avec une durée de suivi limitée, quasi exclusivement dans le domaine de la pancréatite auto-immune, en dehors de quelques séries de petite taille ou de cas rapportés concernant d'autres atteintes d'organes. La corticosensibilité constitue une des caractéristiques usuelles de l'IgG4-RSD, représentant même un des critères diagnostiques de pancréatites auto-immunes de la Mayo Clinic [11].

Le schéma de la corticothérapie est variable selon les écoles et les auteurs japonais qui ont le plus d'expérience dans cette maladie proposent le consensus de traitement suivant: le prednisolone à la posologie de 0,6 mg/kg et par jour pour deux à quatre semaines. À l'issue de cette dose d'attaque, la posologie sera diminuée sur une période de trois à six mois jusqu'à une dose de 5 mg par jour et sera continuée entre 5 et 2,5 mg par jour pour trois ans environ [12]. En cas de difficultés de gestion de la corticothérapie, et en

particulier en cas de corticodépendance ou surtout en cas d'effets secondaires chez des patients déjà possiblement atteints d'ostéoporose ou de diabète, des immunosuppresseurs ou d'autres traitements peuvent être mis en place: l'Azathioprine (2 à 2,5 mg/kg et par jour) et le Mycophenolate mofetil (750 mg par jour) sont les 2 immunosuppresseurs qui ont été le plus utilisés [13].

Enfin le Rituximab (Ac anti-CD20) reste probablement la biothérapie la plus prometteuse dans cette pathologie [14]. Le rapport récent de son efficacité chez 10 patients en échec des thérapeutiques classiques laisse penser que son utilisation sera à discuter très rapidement chez des patients atteints d'une maladie associée aux IgG4. Après 2 perfusions de 1 gramme de Rituximab à 15 jours d'intervalle, 9 patients sur 10 ont vu leurs manifestations cliniques s'améliorer spectaculairement en 1 mois, permettant l'arrêt des corticoïdes et des immunosuppresseurs [15].

Les lésions cutanées sont très rarement rapportées dans la littérature, et il est rare qu'elles soient au premier plan. Les lésions peuvent se présenter sous forme de papules, nodules ou plaques infiltrées siégeant surtout sur la tête, le cou et le thorax. Dans notre observation, la patiente a présenté des lésions cutanées du visage sous forme d'un placard érythémateux infiltré avec des nodules sous cutanés, évoluant depuis 10 ans, les diagnostics suggérés initialement étaient le pseudolymphome cutané? Lymphome T cutané à type de panniculite? Panniculite lupique? Et après avoir éliminé les autres diagnostics différentiels, une possibilité de lymphome T cutané a été éliminé par l'immunohistochimie, on a retenu le diagnostic de panniculite lupique sur les données anatomopathologique, immunofluorescence directe et, la positivité des Ac anti nucléaires. La patiente a été mise sous antipaludéens de synthèse associée à une corticothérapie générale, avec aggravation des lésions cutanées, ce qui nous a amené alors à reconsidérer le diagnostic.

La patiente a posé un problème d'ordre thérapeutique, d'autant plus que le syndrome d'IgG4 est corticosensible, des formes réfractaires à la corticothérapie sont rapportées dans la littérature, ayant objectivé l'intérêt d'une déplétion lymphocytaire B par anticorps anti-CD20 (Rituximab) chez des patients atteints d'IgG4-RSD corticoréfractaires ou corticodépendants à fortes doses [16]. La première observation rapportée concernait une patiente avec cholangite sclérosante associée aux IgG4 [17]. Dans un travail récent, quatre patients atteints de différentes manifestations de l'IgG4-RSD (aortite, PAI, cholangite, sialadénite, dacryoadénite) et réfractaires à plusieurs lignes de traitement ont montré une excellente réponse clinique et biologique à un traitement par rituximab [14].

Pour notre cas, la patiente a présenté une corticorésistance a forte dose (1 mg/kg/j de prednisone), on a envisagé de la mettre sous Rituximab, mais la patiente a présenté une détresse respiratoire aigue avant de démarrer le traitement nécessitant l'hospitalisation en réanimation, et le décès de la patiente par la suite.

CONCLUSION

Le syndrome d'IgG4 est une affection rare mais certainement sous diagnostiquée en raison d'une présentation clinique et d'aspects histologiques peu spécifiques.

Cette observation incite à rechercher le syndrome d'hyper- IgG4 devant un placard infiltré, des nodules sous cutanés, avec une fibrose et un infiltrat lymphoplasmocytaire dense à l'histologie, après avoir éliminé les autres diagnostics différentiels.

RÉFÉRENCES

- Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*, 2014;81:27-31.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001 Mar 8;344(10):732-8.
- Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang HP, Lee TC. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011 Mar 1;40(2):200-5.
- Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatric Rheumatology*. 2011 Dec;9(1):1-9.
- Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*2012;26:425–38.
- Guinee Jr DG. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010 May;134(5):691-701.
- Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4- related sclerosing disease. *European Respir Journal*, 2012;39:180-186.
- Uzunhan Y. IgG4 related sclerosing disease (hyper- IgG4 syndrome). *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2012;4:390-393.
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E. IgG4-related systemic disease: clinical, biological, histological features and treatment response in a French cohort. Results of a Multicenter Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:49-56.
- Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Current opinion in rheumatology*. 2011 Jan 1;23(1):74-9.
- Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *Journal of gastroenterology*. 2007 May 1;42(18):39-41.
- Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009 Jan;24(1):15-36.
- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Current opinion in rheumatology*. 2011 Jan 1;23(1):67-71.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2010 Jun;62(6):1755-1762.
- Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine*. 2012 Jan 1;91(1):57-66.
- Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé JR, Pavic M, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: emergence of a new systemic disease? Literature review. *La Revue de medecine interne*. 2012 Jan;33(1):23-34.
- Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JS, Levy MJ, Kamath PS, Chari ST. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008 Mar 1;6(3):364-6.