



Journal Homepage: - www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/11488

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/11488>



RESEARCH ARTICLE

PANCREATITE AUTO-IMMUNE A IGG4 SIMULANT UN ADENOCARCINOME : A PROPOS D'UN CAS IGG4-RELATED PANCREATITIS MIMICKING AN ADENOCARCINOMA: A CASE REPORT

Moulaye El. Hacen Horma Babana El. Alaoui, Hakima Abid, Mouna Figuigui, Nada Lahmidani, Mounia El. Yousfi, Dafr-Allah Benajah, Mohammed El. Abkari and Sidi Adil Ibrahim
Service d'hépatogastro-entérologie, Chu Hassan II - Fes.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 05 June 2020

Final Accepted: 10 July 2020

Published: August 2020

Key words:-

PAI Type 1, Forme Pseudotumorale,
Adénocarcinome Pancréatique,
Corticothérapie

Abstract

La pancréatite auto-immune à IgG4, connue sous le nom de pancréatite auto-immune de type 1 (PAI de type 1), est la manifestation pancréatique d'une maladie systémique à IgG4 appelée maladie fibrosclérosante à IgG4. Elle se manifeste par une atteinte multiorganique, mais surtout pancréatique, avec une élévation des IgG4 sériques dans plus de 80% des cas. Sur le plan histologique l'atteinte se traduit par un infiltrat lymphoplasmocytaire dense de l'organe atteint avec positivité des IgG4 en immuno-histochimie, d'une fibrose d'organe et des veinulites oblitérantes. Mais vu la difficulté d'obtenir des prélèvements biopsiques pancréatiques adaptés, le diagnostic de PAI de type 1 peut être retenu sur une combinaison de critères cliniques, radiologiques et sérologiques. Dans sa forme pseudotumorale, la PAI est parfois difficile à distinguer d'un cancer. Compte tenu de sa bonne réponse aux corticoïdes, un diagnostic minutieux permettrait d'éviter une chirurgie lourde et inutile. Nous rapportons ici un cas de PAI de type 1, retenu sur des critères cliniques, sérologique et radiologiques, et l'évolution sous traitement.

Copy Right, IJAR, 2020., All rights reserved.

Introduction:-

Alors que des premiers cas de pancréatite chronique compatibles avec le diagnostic de pancréatite auto-immune (PAI) ont été déjà décrits par Ball [1] en 1950 et Sarles [2] en 1961, le concept de PAI a été formellement établi en 1995 au Japon [3]. Il s'agit d'une pancréatite chronique différente de l'atteinte alcoolique, génétique ou idiopathique et qui implique de possibles mécanismes autoimmuns. Il existe deux types de PAI :

1. PAI de type 1 qui correspond à la localisation pancréatique d'une maladie inflammatoire systémique auto-immune à IgG4 reconnue sur le plan international sous le terme consensuel d'IgG4-related disease et représente au moins 80 % des cas de PAI.
2. PAI de type 2 moins fréquente, de découverte plus récente, qui est une maladie auto-immune associée, dans 20 à 30 % des cas, à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), le plus souvent une recto-colite hémorragique, de présentation synchrone ou métachrone.

La PAI de type 1, de loin la plus fréquente n'a été identifiée qu'au début des années 2000 chez des patients présentant une PAI [4]. Elle a une prévalence estimée à 6 % au sein des pancréatites dite idiopathiques en Asie. Elle

Corresponding Author:- Moulaye El Hacen Horma Babana El Alaoui

Address:- Service d'hépatogastro-entérologie, Chu Hassan ii - Fes.

est plus fréquente chez l'homme de plus de 50 ans. Les manifestations cliniques sont le plus souvent subaiguës, sous forme d'atteintes lentement progressives d'un ou de plusieurs organes.

Elle est souvent associée à une élévation du taux des IgG4 sériques supérieur à 1,35 g/L avec un aspect histopathologique caractéristique associant un infiltrat lymphoplasmocytaire dense à prédominance de plasmocytes IgG4 positifs, une fibrose storiforme et une phlébite oblitérante [5]. La PAI est particulièrement importante à connaître car elle peut mimer un adénocarcinome pancréatique pouvant conduire à un geste chirurgical inadapté.

C'est une pathologie corticosensible avec un risque élevée de rechute à l'arrêt de la corticothérapie qui n'est pas négligeable et qui conduit alors à l'utilisation d'immunomodulateurs, principalement : les thiopurines, le méthotrexate et de façon plus récente le rituximab [6]. Nous rapportons ici un cas de PAI de type 1, mimant un adénocarcinome pancréatique, retenu sur des critères cliniques, sérologique et radiologiques, et l'évolution sous traitement.

Cas Clinique:

Patient âgé de 83 ans, ayant comme antécédents : un asthme sous traitement, un diabète de type II sous antidiabétiques oraux. Le motif de consultation était un ictère prurigineux, évoluant depuis 3 mois associé à une altération de l'état général avec une perte de poids estimée à 20kg en 3 mois. L'examen clinique de ce patient était sans particularité en dehors de l'ictère, ne retrouvant ni masse abdominale ni adénopathie suspecte. A la biologie on notait une cholestase ictérique (Bilirubine totale à 102 mg/l, Phosphatase alcaline à 6 N et des Gamma-glutamyl-transférases à 16N) ainsi qu'une légère cytolyse. A l'échographie abdominale on notait une dilatation des voies biliaires intra-hépatique (VBIH), de la voie biliaire principale (VBP), sans obstacle visible, une grosse vésicule biliaire microlithiasique. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) montrait une dilatation marquée VBIH et de la voie biliaire principale VBP à 12mm, sans obstacle évident, un Wirsung dilaté et une masse suspecte de la tête du pancréas faisant environ 32mm. Aucune lésion hépatique ou pulmonaire suspecte n'a été retrouvée. A la BILI-IRM on notait une hypertrophie de la tête du pancréas siège d'un processus tumoral mesurant 38mm x 31mm iso-intense en T1 et T2 et hypo-intense en diffusion avec envahissement vasculaire et rehaussement intense après injection et image d'arrêt du cholédoque ainsi qu'une dilatation des VBIH et VBP à 13mm (Image1). Devant cette présentation clinique (ictère, altération de l'état général) et morphologique (masse pancréatique à l'IRM et à la TDM) chez un homme âgé, un cancer pancréatique a été fortement suspecté. La prise en charge décidée à la réunion pluridisciplinaire était, du fait de l'atteinte vasculaire, la réalisation d'une échoendoscopie plus cytoponction pour une meilleure évaluation des rapports vasculaire et preuve histologique puis une CPRE en vue d'un drainage endoscopique. A l'échoendoscopie on notait une dilatation des VBIH avec épaississement de la paroi de la VBP de 3mm dans toute sa longueur ainsi qu'une masse hypoéchogène hétérogène de la tête du pancréas mesurant 30mm (Image 2); Il n'a pas pu être réalisé de ponction biopsie du pancréas par indisponibilité de l'échoendoscopie thérapeutique. A la CPRE on notait une dilatation de la VBP en amont d'une sténose irrégulière de la portion rétro-pancréatique étendue sur 15mm ; un drainage a été fait sans complications par mise en place d'une prothèse plastique.

Suite à ce constat endoscopique, un bilan de 2^{ème} intention comportant un bilan d'auto-immunité, phosphocalcique, lipidique, ont été demandés avec comme résultats : l'électrophorèse des protides avait retrouvé un bloc bêta-gamma. Le bilan d'auto-immunité était revenu négatif avec des AAN négatifs, Ac anti-mitochondrie, anti-LKM1, anti-LC1 et anti-SLA négatifs. Et le dosage des Immunoglobulines : IgA à 4.7g/l, les IgG à 23.75g/L et IgM à 1.65g/l. Le bilan lipidique et phosphocalcique était normal. Le dosage de l'IgG4 est revenu élevé à 3.11g/l. Suite à ces données biologiques et radiologiques le diagnostic d'une PAI type I (dans sa forme pseudotumorale) avec atteinte extra-pancréatique (biliaire) a été retenu et le patient a été mis sous corticothérapie à la dose de 0.6mg/kg soit 40mg/j, avec surveillance étroite de la glycémie, pendant 1 mois puis diminution progressive. L'évolution était favorable avec normalisation du bilan hépatique en 15 jours et du taux IgG4 en 1 mois.

Un angioscanner réalisé après disparition de l'ictère montrait une nette régression de la dilatation bicanalaire et de la masse pancréatique avec un épaississement circonférentiel, régulier et symétrique de la VB et de la VBP ainsi que le canal cystique et présence d'une adénopathie rétropéritonéale sous rénale gauche de 10mm (Image 3a). La Pancréato-IRM quant à elle a retrouvé une régression quasi-totale de la masse céphalique avec atrophie corporéo-caudale associée à une dilatation de la VBIH avec rehaussement de leurs parois en rapport avec une cholangite (Image 3b).

Discussion:-

L'association entre PAI de type 1 et un taux élevé d'IgG4 a été décrite pour la première fois en 2001 [8]. C'est une pathologie à prédominance masculine avec un ratio à 10/1 et une moyenne d'âge de plus de 50 ans dans environ 80 % des cas. La présentation clinique peut être variée : soit liée à l'atteinte de la glande pancréatique : ictère par compression de la voie biliaire principale dans sa portion rétro-pancréatique, forme pseudotumorale mimant une néoplasie pancréatique, pancréatite aiguë (plus rare), insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine... ; soit liée à une atteinte extra-pancréatique fréquente (> 60–70 % des cas). Les principales atteintes extra-pancréatiques sont les voies biliaires, les glandes salivaires, les glandes lacrymales, les ganglions médiastinaux, le rétropéritoine, l'aorte, les poumons et les reins [9]. Outre l'examen clinique, le diagnostic repose donc sur des données paracliniques associant le dosage des immunoglobulines (IgG4 sériques $\geq 1,4$ g/l), l'imagerie et surtout l'aspect histopathologique des prélèvements tissulaires. Carruthers et coll. ont étudié l'utilité diagnostique du taux sérique d'IgG4 dans la Maladie à IgG4 (ML-IgG4) [10]. Malgré une sensibilité de 90% et une valeur prédictive négative de 96% pour le diagnostic de ML-IgG4, sa spécificité (60%) et sa valeur prédictive positive (34%) sont faibles, du fait que d'autres conditions peuvent être associées à une augmentation des IgG4 [11]. Un seuil de 140 mg / dl semble être utile pour distinguer les ML- IgG4 du cancer du pancréas et de la Cholangite sclérosante primitive (CSP). Sur le plan radiologique, l'aspect n'est pas spécifique mais certaines caractéristiques peuvent évoquer le diagnostic [12]. Les lésions les plus caractéristiques sont : un élargissement diffus de la glande pancréatique avec disparition de la lobulation et prise de contraste retardée associée ou non à un halo ou anneau périphérique. Cependant, comme c'est le cas chez notre patient, il existe des formes pseudotumorales mimant en tout point un cancer. Le diagnostic de certitude de la PAI est histologique caractérisé par les critères suivants : une infiltration lymphoplasmocytaire dense du parenchyme, une fibrose périductale et interlobulaire, arrangée au moins focalement de façon storiforme et des veinulites oblitérantes. L'infiltrat est positif avec l'anticorps anti-IgG4 (> 10 IgG4/HPF sur biopsie ou > 50 IgG4/HPF sur pièce opératoire). La présence de ces lésions signe le diagnostic de PAI de type 1. Les canaux pancréatiques peuvent être sténosés mais leurs épithéliums sont habituellement préservés.

Toutefois, la réalisation de prélèvements de tissu pancréatique par cytoponction n'est pas toujours facile et la rentabilité de ces biopsies, si elles sont réalisées, reste débattue à cause du taux élevé des faux-positifs [13]. L'examen extemporané, quant à lui, a une place assez limitée pour obtenir un diagnostic histologique dans les lésions pancréatiques solides [14].

Des algorithmes décisionnels récents combinant des critères histologiques, cliniques et morphologiques ont été proposés. Ceux publiés par la conférence d'experts en 2011 [15] sont la référence actuelle.

Les critères que présentait, notre patient, étaient: élévation des IgG4 >2N, aspect radiologique évocateur, atteinte extra-pancréatique et la rémission sous corticothérapie.

La PAI type 1 est une maladie très corticosensible, de ce fait les corticoïdes restent donc le traitement de première intention. Les indications ainsi que le schéma thérapeutique ont été posés par l'International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis [6]. Le traitement est indiqué chez les patients symptomatiques avec atteinte pancréatique ou extra-pancréatique mais également chez les patients asymptomatiques présentant une masse pancréatique persistante à l'imagerie ou les patients ayant une cholangite à IgG4 avec persistance de la perturbation du bilan hépatique [6]. La corticothérapie constitue le pilier principal du traitement d'induction avec un taux de réponse très élevé [6]. Les auteurs japonais qui ont le plus d'expérience dans cette affection proposent le consensus de traitement suivant [6]: prednisolone à la posologie de 0.6 à 1mg/kg par jour pendant deux à quatre semaines comme dose d'attaque, puis la posologie sera diminuée de 5 à 10 mg / jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à une dose quotidienne de 20 mg, suivie d'une réduction progressive de 5 mg toutes les 2 semaines jusqu'à l'arrêt. La durée de ce traitement est généralement de 12 semaines. De nombreux experts japonais recommandent l'utilisation d'un traitement de maintien à base de glucocorticoïdes à faible dose (2,5 à 7,5 mg / jour) pendant un maximum de 3 ans et l'arrêt du traitement de maintien doit être planifié dans les cas d'amélioration radiologique et sérologique [16]. Notre patient a été traité suivant ce schéma avec bonne réponse thérapeutique notamment normalisation du bilan hépatique et nette amélioration radiologique. Malgré cette thérapeutique, environ 25% des patients présentent une rechute [17]. 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 utilisés : Rituximab, Azathioprine (2 à 2.5mg/kg par jour), le mycophénolatémofétil (750mg par jour)[6].... Ces derniers sont les deux immunosuppresseurs les plus utilisés.

Dans notre cas, le patient présentait certaines caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques qui ont orientés le diagnostic malgré qu'une origine néoplasique ne puisse être formellement éliminée. Le diagnostic de la PAI de type 1 dans sa forme pseudotumorale a été retenu selon les algorithmes diagnostiques de Shimosegawa et al [15]. L'amélioration sous corticothérapie était spectaculaire. Après diminution de la corticothérapie à mi-dose, le patient a rechuté avec réapparition de la cholestase et d'un léger prurit avec légère augmentation des IgG4. Ceci conduisant à la remise sous corticothérapie associé à un immunosuppresseur, l'Azathioprine, à la dose de 2mg/kg, après réalisation d'un bilan pré-immunosuppresseur revenant normal. Le bilan de contrôle à 1 mois notait une disparition de la cytolyse et de la cholestase avec des IgG4 à 0.56 (soit normaux). La corticothérapie a été arrêtée à 6 mois du fait du déséquilibre diabétique.

Une IRM de contrôle à 1 an montrait une disparition de la prise de contraste pariétale de la VBP avec absence de masse ou de tuméfaction céphalique pancréatique et stabilité de l'atrophie corporéo-caudale.

Actuellement le patient est sous Azathioprine à mis-dose, du fait des effets secondaires, et est asymptomatique sur le plan clinico-biologique.

Conclusion:-

La PAI de type 1 est une pathologie rare caractérisée par une atteinte multiorganique. Par ailleurs, il faudra y penser devant tout tableau clinique subaigu d'inflammation ou de fibrose avec une apparence radiologique pseudotumorale des organes impliqués. La distinction entre la PAI et adénocarcinome est primordiale afin de limiter les traitements chirurgicaux inadaptés. La suspicion est d'autant plus grande si le taux sérique d'IgG4 est augmenté. Le diagnostic est confirmé par un aspect histopathologique caractéristique (infiltrat lymphoplasmocytaire dense, une fibrose d'organe et des veinulites oblitérantes). Elle est corticosensible, mais les récurrences sont fréquentes après arrêt de la corticothérapie. En cas de récurrences ou de corticodépendance, un traitement immunosuppresseur (azathioprine, mycophénolate, surtout rituximab) peut être utile.

Images radiologiques :

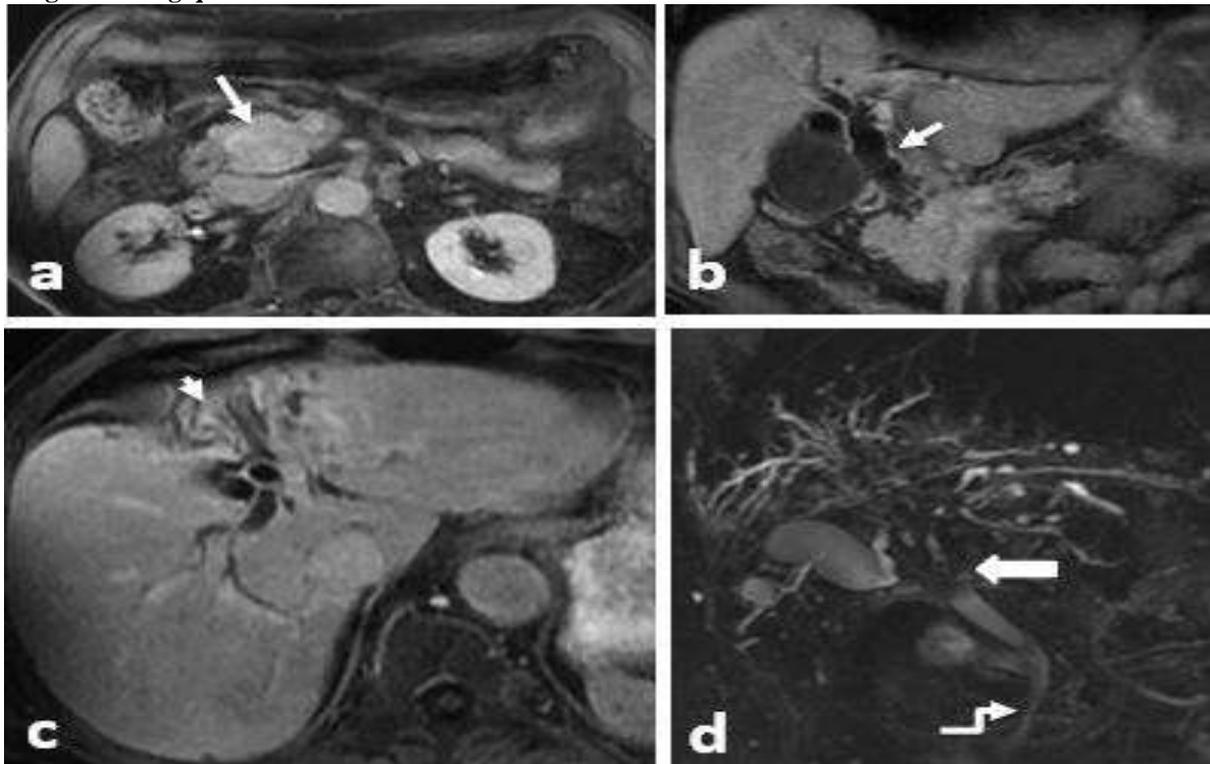


Image 1:- IRM montrant une hypertrophie de la tête du pancréas siège d'un processus tumoral rehaussé après gado responsable d'une dilatation de la VBP en amont (a,b), dilatation des VBIH au niveau du foie gauche (c) et des images des sténoses étagées de la VBP(d) ainsi qu'une grosse vésicule.



Image 2:- Présence à l'échoendoscopie d'une masse hypoéchogène hétérogène de la tête du pancréas mesurant 15mm.

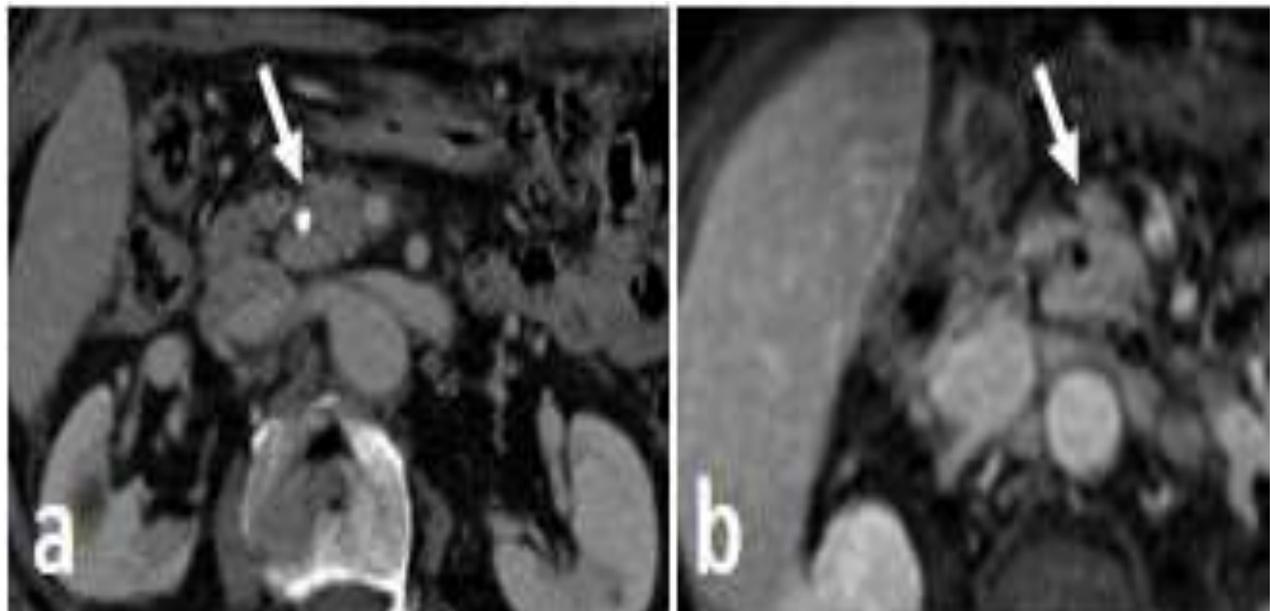


Image 3:-

- a) Coupe axiale scannographique : montrant la régression de la masse céphalique du pancréas après un drainage (drain en place) et une corticothérapie.
 b) Coupe axiale IRM T1 GADO : montrant la régression de la masse céphalique du pancréas et le respect des vaisseaux mésentériques.

Bibliographie:-

1. Ball WP, Baggenstoss AH, Barger JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. Arch Pathol (Chic) 1950;50:347-58. [\[Medline\]](#)
2. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas : An autonomous pancreatic disease ? Am J Dig Dis 1961;6:688-98. [\[Medline\]](#)
3. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995;40:1561-8. [\[Medline\]](#)

4. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyochi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 277-88.
5. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
6. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis : *Pancreatology*, 2017 Jan - Feb;17(1):1-6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003.
7. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8
8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : General concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1-14
9. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine* 2014;81:27-31.
10. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74:14-8.
11. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al. Brief Report : Spurious low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66: 213-7.
12. Takuma K, Kamisawa T, et al. Strategy to differentiate auto-immune pancreatitis from pancreas cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18:1015-20.
13. Learn PA, Grossman EB, et al. Pitfalls in avoiding operation for auto-immune pancreatitis. *Surgery* 2011;150:968-74.
14. Nelson DW, Blanchard TH, et al. Examining the accuracy and clinical usefulness of intraoperative frozen section analysis in the management of pancreatic lesions. *Am J Surg* 2013;205:613-7 [discussion 617].
15. Shimosegawa T, Chari ST, et al. International consensus diagnostic criteria for auto-immune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352-8.
16. T. Kamisawa, K. Okazaki, S. Kawa, T. Ito, K. Inui, H. Irie, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013. Iii. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* (49) (2014), pp. 961-970
17. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011 ; 23 : 67-71.