

# Un rare cas de maladie associée aux IgG4 (Mag-4) révélée par une pseudo-tumeur prostatique.

*IgG4 related disease unexpectedly revealed by a prostate pseudo-tumor*

Dieng M<sup>1</sup>, Mirouse A<sup>2</sup>, Thibault T<sup>2</sup>, Candie J<sup>2</sup>, Leroux G<sup>2</sup>, Pouye A<sup>1</sup>, Saadoun D<sup>2</sup>

1. Service de Médecine Interne de l'hôpital Aristide le Dantec, Dakar, Sénégal

2. Département de Médecine Interne et Immunologie clinique, Centre de référence des vascularites, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, France

Auteur correspondant : Dr DIENG Mouhamed

## Résumé

**Introduction :** Le concept de *maladie associée aux IgG4* (Mag-4) regroupe un ensemble de manifestations rares, diverses, variées et de large spectre. Nous rapportons le cas d'un patient atteint de MAG-4 révélée par des atteintes viscérales multiples dont des manifestations pulmonaire et prostatique.

**Observation :** Il s'agissait d'un vietnamien âgé de 56 ans vivant en France depuis 1982. Il avait dans ses antécédents une rhinosinusite chronique traitée antérieurement par une corticothérapie. En 1999, il avait une cholangite sclérosante primitive et une pancréatite oedémateuse pseudo-tumorale. Depuis 2019, il présente un syndrome sec orculo-buccal et une dysurie avec masse testiculaire dure, de même qu'une prostate dure, pierreuse fixée et indolore associée à des troubles érectiles d'allure organique. L'IRM montrait des lésions diffuses de la prostate avec blindage pelvien. En Mai 2020, on lui découvre deux lésions pulmonaires spiculées sur une TDM thoracique. Le dosage des IgG 4 dans le sang était à 2,44 g/L (*normes entre 0,011 et 1,040 g/L*). Les biopsies de glandes salivaires et prostatiques ont permis de poser le diagnostic de MAG-4 en accord avec les critères CDC. L'évolution a été favorable sous rituximab.

**Conclusion :** Cette observation souligne le caractère exceptionnel de l'atteinte prostatique de la MAG-4 dont la fréquence et l'association avec la PAI (pancréatite auto-immune) a été récemment décrite. Notre observation est aussi particulière du fait du terrain allergique préexistant et de l'atteinte pulmonaire pseudo-tumorale dont le caractère corticosensible et la bonne évolution sous rituximab est la règle.

**Mots clés :** Maladie associée aux IgG4 - Pancréatite auto-immune - Pseudo-tumeur prostatique.

## Summary

**Introduction:** The concept of disease associated with IgG4 (MAG-4) groups together a set of rare, diverse, varied and broad-spectrum manifestations. We report the case of a patient with MAG-4 revealed by multiple visceral damage including pulmonary and prostatic manifestations.

**Observation:** It concerned the case of a 56-year-old Vietnamese living in France since 1982. He has a history of rhinosinusitis cared by corticosteroids. In 1999 he had primary sclerosing cholangitis and tumor-like oedematous pancreatitis. Since 2019, he has presented dry orculo-oral syndrome and dysuria with hard testicular mass, a hard stony attached and painless prostate associated with organic erectile dysfunction. The MRI showed diffuse lesions of the prostate with pelvic shielding. In May 2020, two lung lesions spiculated lesions were found on a thoracic CT. The blood rate of IgG 4 was 2.44 g / L (normal between 0,011 and 1,040 g/L). The salivary and prostate gland biopsies leads to the confirmation of diagnosis of MAG-4 as required by the CDC criteria. The outcome was favorable with rituximab.

**Conclusion:** This observation underlines the exceptional character of prostatic involvement of MAG-4. In fact, the frequency and association of prostatic involvement with PAI has recently been described in such context. Our observation is also particular because of the pre-existing allergic ground and the pseudo-tumor pulmonary involvement, the corticosteroid-sensitive nature and good progress under rituximab of this one is the rule.

**Keywords:** IgG4-associated disease - Autoimmune pancreatitis - prostatic pseudotumor.

## Introduction

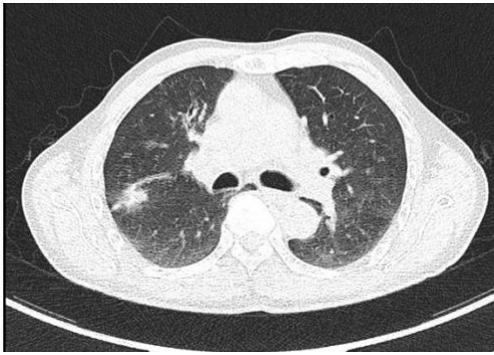
Le concept de maladie associé aux IgG4 (MAG-4) regroupe un ensemble de manifestations immuno-hématologiques rares, diverses, variées et de spectre large allant d'atteinte encéphalique à une atteinte rétro-péritonéale. La MAG-4 a une histoire récente bien que les pathologies qui lui ont été rattachées soient connues depuis longtemps [1, 2]. Elle a été décrite une première fois à la fin des années 1990. Son individualisation ainsi que sa dénomination ont été la conséquence de la mise en évidence, d'une élévation des IgG4 sériques, dans le sérum de patients atteints d'une pancréatite sclérosante lympho-plasmocytaire et de la présence de plasmocytes IgG4+ (Immunoglobulines G4) au sein des tissus atteints [3, 4]. Ces caractéristiques avaient ainsi permis d'unifier plusieurs syndromes jusque-là non connus comme liés aux IgG4 [4]. Depuis ces travaux princeps, de nombreuses séries issues principalement d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord ont été rapportées dans la littérature [5–10].

Nous présentons une nouvelle illustration de MAG-4 révélée par des manifestations pulmonaire et prostatique.

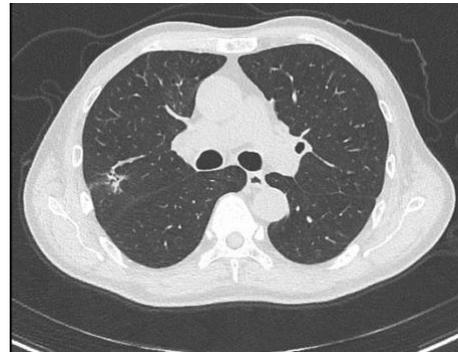
## Observation

Il s'agissait d'un patient âgé de 56 ans vivant en France depuis 1982 et d'origine vietnamienne. Il était tabagique à 30 Paquets-années, non éthylique et non toxicomane. Il avait un antécédent de sinusite et de rhinite ancienne traitée par corticoides. En 1999, il avait une cholangite sclérosante primitive et une pancréatite oedémateuse pseudo-tumorale. La cholangiographie retrouvait des sténoses longues du Wirsung avec un cholédoque rétro-pancréatique et des sténoses du hile. L'exploration par laparotomie était blanche. Il avait été traité par 3 prothèses biliaires en Aout 1999 qui seront retirés en 2018. Sa pancréatite s'est compliquée d'une insuffisance de sécrétion exocrine et d'un diabète. Il a été traité par Ocaliva® (Acide obéthocolique) 10 mg par jour, Créon® (Pancréatine) 25000UI deux fois par jour, Cholurso® (Acide ursodésoxycholique) 1 g par jour réparti en deux fois et insulinothérapie basale bolus. Depuis 2019, il présente un syndrome sec oculo-buccal et une dysurie avec

masse testiculaire dure, une prostate dure pierreuse fixée et indolore associée à des troubles érectiles d'allure organique. A cette époque, l'exploration en urologie montrait des taux de PSA (*antigène spécifique de la prostate*) et de chromogranine A qui étaient normaux, et une légère élévation de la NSE (Enolase neurone spécifique). L'IRM (Imagerie par résonance magnétique) montrait des lésions diffuses de la prostate avec blindage pelvien. En Mai 2020, à l'occasion d'une réévaluation systématique, un Syndrome de Sjogrën et une MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) avaient été systématiquement écartées. Toutefois, deux lésions pulmonaires spiculées sont mises en évidence sur une TDM (Tomodensitométrie) thoracique sans fibrose rétropéritonéale. Un avis diagnostique et thérapeutique fut pris auprès des internistes. La fibroscopie bronchique ne retrouvait pas de lésions accessibles à la biopsie ou un obstacle à type de processus tumoral. Le dosage des IgG 4 dans le sang était à 2,44 g/L (normes entre 0,011 et 1,040 g/L). La biopsie de glandes salivaires accessoires montrait une sialadénite chronique avec atrophie et une inflammation discrète à modérée. Quelques plasmocytes IgG et IgG4 positifs, en nombre insuffisant pour une maladie à IgG4. Les biopsies prostatiques étaient en faveur de plages de fibrose associées à de nombreux plasmocytes avec quelques polynucléaires éosinophiles, quelques lésions de veinulite, sans prolifération carcinomateuse, les IgG4 étaient supérieurs à 100 plasmocytes marquées pour un champ à fort grossissement avec un ratio Ig G4+ / IgG supérieur à 40%. La présence de ces 3 critères du *comprehensive clinical diagnostic criteria (CDC)* a permis de retenir le diagnostic de maladie associée aux IgG4 avec une atteinte pancréatique, biliaire, des glandes salivaires, ORL, pulmonaire et prostatique. Le patient a été traité par Rituximab 1 g J1 et J15 avec une corticothérapie orale à raison de 1 mg/kg par jour avec décroissance rapide. L'évolution a été marquée par une amélioration nette du syndrome sec, de la rhinite, et de la dysurie. On notait une très nette régression de la lésion pulmonaire pseudo-tumorale après traitement par Rituximab (**Images 1 et 2**).



**Image 1 :** Lésion pseudo-tumorale du poumon droite en Mars 2020.



**Image 2 :** En Aout 2020, Evolution de l'atteinte pulmonaire après cure de Rituximab.

## Discussion

La prévalence et l'incidence de la MAG-4 sont inconnues [11]. Elle est observée principalement chez les adultes notamment du genre masculin et âgé (dans 70 à 80%) [12]. Il n'y a pas de preuve rapportée d'une prédisposition ethnique, mais certaines caractéristiques cliniques distinctes ont été associées à cette origine [13]. Le ratio homme / femme au Japon est de 3/1 [11]. La pancréatite auto-immune de type I (PAI) est le seul sous-type de la maladie qui a été étudiée en détail en relation avec son épidémiologie [14]. Son incidence varie de 0,28 à 1,08 / 100 000 et la prévalence est d'environ 0,8 / 100 000 habitants [15]. Aux États-Unis, 11% des résections pancréatiques bénignes étaient liées à la MAG-4 [16].

Sur le plan physiopathologique, la MAG-4 est considéré comme un trouble fibro-inflammatoire, avec implication des systèmes immunitaires adaptatifs et innés [3]. Cependant, le mécanisme exact reste à élucider. Les anticorps IgG4 sont considérés comme ayant une activité anti-inflammatoire étant donné qu'ils peuvent limiter la formation de complexes immuns. Ces éléments rendent les anticorps IgG4 moins susceptibles d'être responsables de la pathologie de cette maladie. L'IgG1 pourrait être associée à l'IgG4 et être responsable des changements inflammatoires de la MAG-4. En fait, les anticorps IgG4 peuvent s'opposer à l'activité inflammatoire des IgG1 [17]. Les lymphocytes B maintiennent la mémoire des lymphocytes T CD4 +, y compris les clones « pathogènes » [18]. Les cellules T auxiliaires (de type Th2) s'accumulent chez un tiers des patients, indiquant une relation possible avec des réponses allergiques puisque l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 sont induites par les cellules Th2. Les cellules cytotoxiques CD 4+ sont observées en plus grande quantité dans cette population, ce qui entraîne une production accrue d'IL-1 $\beta$ , de TGF- $\beta$ 1 et d'IFN- $\gamma$  [19]. Un sous-ensemble de cellules T-régulatrices produit certaines interleukines telles que l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 qui activent les macrophages qui produisent des facteurs fibrogéniques [20, 21]. La sécrétion de ces éléments recrute d'autres effecteurs immunitaires

tels que les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques, entre autres, qui contribuent à l'infiltrat lymphoplasmocytaire fibreux [22]. L'IL-5, l'IL-13 produites par les cellules Th et le TGF- $\beta$  des cellules T-reg qui induisent le recrutement d'éosinophiles et activent les fibroblastes [22]. Les manifestations cliniques sont, de ce fait, souvent pseudo-tumorales. Elles peuvent être variées et diversement associées à type de pancréatite auto-immune de type I ou de pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire, d'atteinte des glandes salivaires et lacrymales, de cholangite sclérosante, d'atteinte ganglionnaire, de fibrose rétro-péritonéale, d'aortite, de thyroïdite de Riedel, de néphrite tubulo-interstitielle, de pneumopathie interstitielle, et de pseudo-tumeur inflammatoire d'organes [23]. Sur le plan biologique, l'élévation des IgG4 sériques, supérieure à 1,35 g/l, est l'élément clef du diagnostic avec une sensibilité de 90%, une spécificité de 69%, une valeur prédictive positive de 34% et une valeur prédictive négative de 96% [23].

Les trois principales caractéristiques cliniques de notre patient sont : les manifestations prostatique et pulmonaire et le terrain allergique. L'atteinte pulmonaire a fait l'objet de très peu de revues. Dans l'ensemble, elle peut se présenter sous forme de pseudotumeur inflammatoire comme chez notre patient ou de pneumopathie interstitielle, de pneumonie organisée et de granulomatose lymphomatoïde. Elles peuvent être symptomatiques mais 75% des patients sont asymptomatiques et identifiés uniquement par imagerie. D'autres présentations comprennent des symptômes semblables à l'asthme, une congestion nasale, une rhinorrhée et parfois une masse nasale. Inoue et al [24] ont signalé 13 patients atteints de MAG-4. Parmi eux, 3 (23%) étaient asymptomatiques. Une distribution similaire a été trouvée par Sun et al [24]. Dans cette série, on retrouvait 4 patients souffrant d'allergie, comme notre patient. Une corrélation entre la PAI et les maladies allergiques telles que l'asthme bronchique, la dermatite atopique, la rhinite allergique et les allergies

médicamenteuses ont été rapportées précédemment. L'incidence de la prostatite IgG4 varie de 1 à 35 % chez les patients japonais et chinois avec MAG-4 respectivement [7, 25]. Il n'existe pas encore de données sur son incidence chez les hommes occidentaux. Globalement, des pseudotumeurs inflammatoires peuvent être rencontrées en dehors de la prostatite. Cette dernière, se manifeste habituellement entre la sixième et la septième décennie et complique généralement la pancréatite auto-immune préexistante. L'atteinte prostatique est associée à l'atteinte pancréatique [26].

La corticosensibilité est classique, et constitue un argument diagnostique dans les situations où l'histologie n'a pas pu confirmer le diagnostic. Les formes cortico-résistantes ou cortico-dépendantes bénéficient d'un traitement par le rituximab en supposant que la déplétion des lymphocytes B pourrait améliorer la condition en diminuant les concentrations sériques d'IgG4 [26]. Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la MAG-4 autorisent de potentielles stratégies de traitement ciblées [27]. Toutefois, une *fibrose rétropéritonéale idiopathique* a été discutée chez ce patient présentant une forte ambiance d'auto-immunité. En effet, ce phénotype clinique complexe peut possiblement être associée à des troubles fibro-inflammatoires impliquant d'autres organes et faisant partie du spectre des maladies liées aux IgG4 [28].

### Conclusion

Cette observation souligne le caractère exceptionnel de l'atteinte prostatique de la MAG-4 dont la fréquence et l'association avec la PAI a été récemment décrite. Notre observation est aussi particulière du fait du terrain allergique préexistant et de l'atteinte pulmonaire pseudotumorale dont le caractère corticosensible et la bonne évolution sous rituximab est la règle. Ces manifestations survenant dans un contexte de pancréatite doivent faire penser au diagnostic de MAG-4 et réduire ainsi les délais diagnostiques.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

### REFERENCES

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-71
2. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé J-R, Pavic M et al. IgG4-related systemic disease: emergence of a new systemic

- disease? Literature review. *Rev Med Interne* 2012; 33: 23-34
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8
4. Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in auto-immune pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29: 167-8
5. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061-7
6. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e680
7. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1982-90
8. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 49-56
9. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol* 2016; 45: 135-45
10. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R et al. IgG4-related disease: results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1275
11. Al-Khalili OM, Erickson AR. IgG-4 related disease: an introduction. *Mo Med* 2018; 115(3): 253-6
12. Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur Respir J* 2012; 39(1): 180-6
13. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 315-47
14. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44(4): 535-9

15. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on Nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 358371
16. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Farnell MB et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(2): 129-35
17. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity* 2017; 50(1): 19-24
18. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(1): 137-54
19. Kawashiri SY, Origuchi T, Umeda M, Nishino A, Shimizu T, Fukui S et al. Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther* 2018; 20(1): 277
20. Song E, Ouyang N, Horbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol* 2000; 204(1): 19-28
21. Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan VS, Stone JH, Pillai S. Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy. *Allergy* 2014; 69(3): 399-402
22. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 315-47
23. Ebbo M, Grados A, Scheleinitz N. Maladie associée aux immunoglobulines G de type 4. *Rev Prat*, 2013 ; 5 : 605-610
24. A.T. Morales, et al. An update on IgG4-related lung disease. *European Journal of Internal Medicine* 66 (2019), 18-24
25. Y. Zen, Y. Nakanuma, IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases, *Am. J. Surg. Pathol.* 34 (12) (2010) 1812-1819
26. H. Liu et al. Prostate and pancreas involvement are linked in IgG4-related disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 50 (2020) 1245-1251
27. Emanuele B C, John H. Stone. IgG4-Related Disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29(3): 223-227
28. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis *JASN* July 2016, 27 (7) 1880-1889