

Maladie fibrosclérosante à IgG4

Marion Hermet¹, Jean-Louis Kémény², Gaëlle Guettrot-Imbert¹, Isabelle Delèvaux¹,
 Olivier Aumaître¹, Marc André¹

1. CHU G.-Montpied, service de médecine interne, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France
2. CHU G.-Montpied, service d'anatomopathologie, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

Correspondance :

Marion Hermet, CHU G.-Montpied, service de médecine interne, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France.
marionhermet@gmail.com

Disponible sur internet le :
 7 décembre 2011

■ Key points

IgG4 related disease

IgG4 related disease (IgG4 RD) was first reported as autoimmune pancreatitis then it was established as a systemic disorder characterised by **high blood level of IgG4** and **fibrosis with rich plasmocytes IgG4+** in almost all organs. ***IgG4 RD is very sensitive to corticosteroid therapy.***

IgG4 RD has a high prevalence in eastern countries. Numerous articles on this topic are published and new diagnostic criteria are regularly established. The autoimmune or allergic ***mechanism of IgG4 RD is still a matter of debate.*** Interestingly, IgG4 subclass of antibody has anti-inflammatory features.

IgG4 RD is not yet very well characterised in western countries. Whether IgG4 is involved in IgG4 RD, pathophysiology is to be defined. IgG4 RD spontaneously regresses in some cases so indications of treatment are not already well clear.

■ Points essentiels

Initialement rapportée sous la forme de pancréatite « auto-immune », la **maladie fibrosclérosante à IgG4 (MFS IgG4)** est typiquement caractérisée par un **taux élevé d'IgG4** sérique et histologiquement par un **infiltrat lymphoplasmocytaire tissulaire riche en plasmocytes IgG4+** qui peut toucher tous les organes. La MFS IgG4 est remarquablement **corticosensible**. La MFS IgG4 est particulièrement présente dans les pays asiatiques et fait l'objet d'un nombre croissant de publications qui proposent régulièrement de **nouveaux critères diagnostiques**.

La **physiopathologie de la MFS IgG4** ferait appel à un mécanisme auto-immun ou allergique. L'IgG4 est un anticorps particulier par sa structure dynamique et ses propriétés anti-inflammatoires.

Une meilleure connaissance de la MFS IgG4 permettra de mieux en établir la prévalence et les caractéristiques cliniques dans les pays occidentaux. **Le rôle propre des IgG4 dans le développement de la MFS IgG4 reste à définir.**

Les **indications thérapeutiques** dans cette maladie qui peut régresser spontanément dans certains cas, ainsi que la place des immunosuppresseurs et biothérapies doivent être précisées.

Depuis dix ans, le nombre de publications sur la maladie fibrosclérosante à IgG4 (MFS IgG4) est en croissance constante. Près de 3000 articles scientifiques sont référencés sur le sujet dans la base de données *Pub Med*. Ces publications émanent essentiellement du Japon et de la Corée, ce qui suggère que la MFS IgG4 y serait plus fréquente que dans les pays occidentaux. La prévalence au Japon est de 0,82/100 000 cas [1]. Elle est mal connue dans les pays européens et un registre national français a d'ailleurs été mis en place sous l'égide de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI) afin de préciser ce point. Des données européennes montrent que les pancréatites auto-immunes touchent préférentiellement des hommes (sex-ratio H/F : 1,5/1) avec un âge moyen de $56,3 \pm 16,8$ ans [2]. La prédominance masculine semble encore plus forte dans les pays asiatiques (ratio H/F : 3,7/1) [3] mais dans des proportions variables selon les localisations de la MFS IgG4.

Il est parfois difficile de se faire une idée claire sur cette maladie à expression systémique et cet article a pour objet de synthétiser les données disponibles sur la MFS IgG4.

Historique

C'est de l'atteinte pancréatique dite auto-immune qu'a émergé le concept de MFS IgG4. En 1961, le français Sarles décrit une

forme particulière de pancréatite fibrosante associée à une hypergammaglobulinémie [4]. Yoshida rapporte en 1995 un cas de pancréatite chronique avec hypergammaglobulinémie, stigmates biologiques d'auto-immunité et une remarquable corticosensibilité. Il propose le concept de pancréatite auto-immune (PAI) [5]. En 2001, Hamano décrit une élévation des taux sériques d'IgG4 chez les patients atteints de pancréatites fibrosantes [6]. En 2003, Kamisawa [7] fait naître le concept de maladie fibrosante systémique dans laquelle s'intègre la PAI (figure 1) [8].

Plusieurs dénominations ont été proposées pour la MFS IgG4 : « MIF pour *Multifocal Idiopathic Fibrosclerosis* », « IgG4 related auto-immune disease », « IgG4 related systemic sclerosing disease », « SIPS pour *Systemic IgG4 related Plasmacytic Syndrome* » et « MOLPS pour *IgG4 related MultiOrgan Lympho-Proliferative Syndrome* » [9].

Critères diagnostiques et définition histologique

Critères diagnostiques

De nombreux critères diagnostiques ont été proposés rendant compte des limites encore floues de cette maladie. La plupart des critères diagnostiques concernent la PAI. On peut citer les critères d'Okasaki [10] (encadré 1), de la Mayo Clinic [the Mayo Clinic's HISORT criteria 2007 [11] (tableau I)]. Des critères issus d'un consensus asiatique ont été proposés en 2008 [12] (tableau II). Récemment ont été proposés des critères diagnostiques japonais pour la MFS IgG4 qui font actuellement référence (2010) [9] (tableau III).

La comparaison de ces critères diagnostiques met en avant les immunomarquages tissulaires avec l'anticorps (Ac) anti-IgG4 et renforce nettement leur place pour le diagnostic.

Glossaire

AAA	anévrisme de l'aorte abdominale
AAN	anticorps antinucléaires
Ac	anticorps
Ag	antigène
CPS	cholangite sclérosante primitive
CRP	C-reactive protein
FRP	fibrose rétropéritonéale
hpf	high power field
IAC	IgG4 associated cholangitis
IRM	imagerie par résonance magnétique
LDH	lactates déshydrogénases
MFS IgG4	maladie fibrosclérosante à IgG4
MM	maladie de Mikulicz
NSIP	non-specific interstitial pneumonia
PAI	pancréatite auto-immune
PBP	Plasminogen Binding Protein
PNN	polynucléaire neutrophile
PSTI	Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor
PTI	pseudo tumeur inflammatoire
SGS	syndrome de Gougerot-Sjögren
SNFMI	Société nationale française de médecine interne
TDM	tomodensitométrie
TIM	tumeur inflammatoire myofibroblastique

ENCADRÉ 1

Critères d'Okasaki 2006 [10]

1. Sténose diffuse ou segmentaire du canal pancréatique avec irrégularité de paroi associée à une hypertrophie du pancréas sur l'imagerie [échographie, tomodynamométrie, imagerie par résonance magnétique (IRM)].
2. Élévation des IgG sériques ou hypergammaglobulinémie polyclonale ou élévation des IgG4 sériques ou AAN ou FR.
3. Fibrose interlobulaire avec prédominance d'un infiltrat lymphoplasmocytaire de la région périductale et parfois follicules lymphoïdes dans le pancréas.

Diagnostic si association de critères 1 + 2 ou 1 + 3.

Nécessité d'exclure une maladie néoplasique du pancréas ou des voies biliaires.

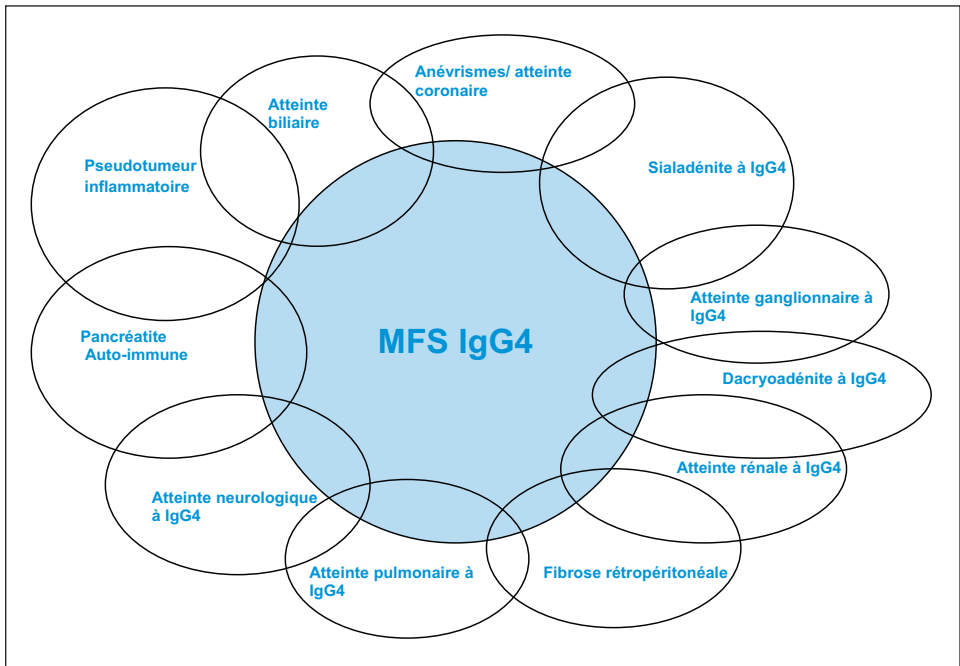


FIGURE 1
Le concept de maladie
fibrosclérosante à IgG4,
d’après Kamisawa [8]

TABEAU I
Critères HISORT 2007 [11]

Groupe	Critères
Groupe A	Présence d'un ou de deux critères suivants
	Infiltrat lymphoplasmocytaire péricanalaire associé à de la fibrose et des thromboses veineuses (sur pièce de résection pancréatique ou biopsie)
	Plus de 10 cellules avec immunomarquage avec l'Ac anti-IgG4+/HPF sur l'infiltrat pancréatique
Groupe B	Présence de tous les critères suivants
	Tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique montrant un pancréas augmenté de taille avec retard de prise de contraste
	Irrégularité des canaux pancréatiques sur pancréatographie
	Élévation des IgG4 sériques
Groupe C	Présence de tous les critères suivants
	Maladie pancréatique de cause indéterminée après exclusion d'un cancer pancréatique
	Élévation des IgG4 sériques et/ou immunohistochimie anti-IgG4+ dans d'autres organes atteints
	Amélioration ou disparition des anomalies pancréatiques et/ou extrapancréatiques sous corticothérapie

L'élévation des IgG4 sériques ou des IgG ainsi que les données de l'imagerie ne sont plus des critères indispensables pour le diagnostic (tableau IV). L'association d'un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en plasmocytes IgG4+, d'une

fibrose sans polynucléaires neutrophiles (PNN) et « en matelas de paille » ainsi que de thromboses veineuses in situ sont primordiales pour le diagnostic dans les critères les plus récents [9].

TABLEAU II
Critères 2008 [12]

Critères 2008	
Critères I	1 : hypertrophie du pancréas diffuse ou segmentaire avec masse en son sein ou anneau hypodense
	2 : sténose diffuse, segmentaire ou focale du canal pancréatique souvent associée à une sténose des voies biliaires
Critères II	1 : élévation des IgG4 sériques ou des IgG
	2 : présence d'auto-Ac
Critère III	1 : infiltrat lymphoplasmocytaire avec fibrose et infiltrat riche en plasmocytes IgG4+

Diagnostic si critères I + II₁ ou II₂ ; ou III seul.

TABLEAU III
Critères 2010 pour la maladie fibrosclérosante à IgG4 [9]

Critères 2010	
Critères I	Hypertrophie diffuse, focale ou nodulaire d'un ou plusieurs organes
Critères II	Élévation du taux d'IgG4 sériques > 1,35 g/L
Critères III	Caractéristiques histopathologiques
	1 : infiltrat lymphoplasmocytaire et fibrose sans polynucléaires neutrophiles
	2 : infiltrat riche en plasmocytes IgG4+ avec un ratio plasmocytes IgG4+/IgG > 40 %
	3 : fibrose sous forme d'un « matelas de paille »
	4 : thromboses in situ

Diagnostic si I + II ; ou I + III₁ et III₂ ; ou II + III₁ et III₂ ; ou III₁₊₂₊₃₊₄.

Définitions et caractéristiques histologiques

La MFS IgG4 induit des modifications anatomopathologiques au niveau du site anatomique touché, variables en fonction de l'ancienneté de la lésion.

Ces lésions caractéristiques sont : un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en plasmocytes IgG4+, une fibrose très caractéristique et des thromboses in situ [13].

Les immunomarquages ont une place prépondérante pour le diagnostic.

Immunomarquages tissulaires

Un infiltrat riche en plasmocytes IgG4+ seul n'est pas spécifique d'une atteinte de la MFS IgG4 et peut se retrouver dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et les tumeurs cutanées bénignes ou malignes [14].

Cependant, si le contexte clinique est évocateur, l'immunomarquage avec l'Ac anti-IgG4 peut orienter nettement le diagnostic [13].

Pour le quantifier, plusieurs échelles semi-quantitatives ont été proposées. Actuellement, on retient la valeur de 50 plasmocytes IgG4+/high power field (hpf) [15] qui a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic de PAI. Pour Strehl et al., un ratio « plasmocytes IgG4+/IgG+ tissulaires » supérieur à 40 % semble être spécifique d'une atteinte de la MFS IgG4 [14].

Caractéristiques histologiques

Atteinte pancréatique

Dans la PAI, l'ensemble du parenchyme pancréatique peut être touché mais des atteintes focalisées sont possibles. Le parenchyme atteint est le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en lymphocytes T CD8+, qui entoure les branches des canaux pancréatiques. L'épithélium des canaux est habituellement sain.

Les nodules lymphoïdes sont épars dans le pancréas lui-même et prédominent dans les tissus mous péripancréatiques. Une atteinte périneurale est classique.

L'atrophie des lobules pancréatiques laisse ensuite la place à un mélange d'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire et de fibrose formant un aspect en « matelas de paille » (« storiform pattern ») que l'on peut cependant rencontrer dans les histiocytomes, dermatofibrosarcomes et les neurofibromes. Cet aspect est très caractéristique car il est classiquement absent dans les cancers du pancréas et les autres formes de pancréatite chronique.

Les thromboses sont très fréquemment visibles. La lumière de la veine est obstruée, parfois totalement par un infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes [13].

Atteintes extrapancréatiques

On retrouve l'association d'un infiltrat lymphoplasmocytaire, d'une fibrose et de thrombose en proportion variable selon les organes.

TABLEAU IV

Synthèse des critères diagnostiques

Références	Critères		Imagerie	Critères histologiques	Immunomarquages	Corticotosensibilité	Commentaires
	Élévation IgG4 sériques	Stigmates auto-immuns					
Okasaki 2006 : PAI	+	+	Sténose canal pancréatique, hypertrophie pancréas	Fibrose interlobulaire Infiltrat lymphoplasmocytaire Follicules lymphoïdes	Critère absent	+	Critères d'imagerie nécessaire au diagnostic Critères histologiques non indispensables au diagnostic
Critères HISORT 2007 : PAI	+	Critère absent	Pancréas augmenté de volume, irrégularité canaux pancréatiques	Infiltrat lymphoplasmocytaire Fibrose Thromboses veineuses	+	Critère absent	Critères histologiques non indispensables au diagnostic Immunomarquages apparaissent dans les données histologiques
Critères 2008 : PAI	+	+	Hypertrophie pancréas, sténose canal pancréatique et voies biliaires	Infiltrat lymphoplasmocytaire Fibrose	+	Critère absent	Diagnostic possible que sur des critères histologiques
Critères 2010 : MFS IgG4	+	Critère absent	Hypertrophie diffuse, focale ou nodulaire d'un ou plusieurs organes	Infiltrat lymphoplasmocytaire Fibrose sans PNN « Storiform » fibrosis Thromboses in situ	+	Critère absent	Place prépondérante des critères histologiques

La MFS IgG4 doit être considérée comme un diagnostic différentiel de toute masse d'allure inflammatoire.

Certaines atteintes de la MFS à IgG4 se caractérisent par une absence de fibrose comme dans les atteintes ganglionnaires [13].

Atteinte salivaire.— L'architecture des lobules salivaires est respectée. On note un infiltrat lymphoplasmocytaire, une atrophie des acini, des thromboses ainsi qu'une fibrose interlobulaire abondante et riche en fibroblastes activés, lymphocytes et plasmocytes sans lésions lympho-épithéliales. Des follicules lymphoïdes tertiaires peuvent être observés dans cette localisation.

Ces données histologiques sont très différentes de celles rencontrées dans les lithiases salivaires qui se caractérisent surtout par un infiltrat inflammatoire constitué de rares centres germinatifs, de thromboses et d'un tissu interlobulaire acellulaire [13].

Atteinte vasculaire.— À un stade précoce, on trouve un infiltrat lymphoplasmocytaire avec quelques éosinophiles et aux stades plus tardifs une atteinte fibreuse touchant l'adventice et la jonction média-adventice [16]. Une atteinte des vasa vasorum est fréquente allant de l'infiltrat inflammatoire avec formation de follicules lymphoïdes jusqu'à des images de vascularite nécrosante [17].

Dans les anévrysmes de l'aorte abdominale, l'inflammation prédomine dans l'adventice et peut s'étendre aux tissus mous adjacents.

Atteinte rénale.— L'atteinte tubulo-interstitielle prédomine, constituée d'un infiltrat lymphoplasmocytaire dense, riche en plasmocytes IgG4+ au sein duquel on retrouve quelquefois des éosinophiles associés à une fibrose avec une atrophie tubulaire. On peut trouver des images de glomérulonéphrite membranoproliférative avec dépôts d'IgG et de C3, et plus rarement, d'IgA, ou de glomérulonéphrites endocapillaires [18].

Physiopathologie de la maladie fibrosclérosante à IgG4

L'IgG4 est la sous-classe d'IgG la moins représentée (< 5 % des IgG totales) [19] et contrairement aux autres, son taux peut varier chez des sujets en bonne santé et est classiquement plus élevé chez l'homme et le sujet âgé [20]. Le taux d'IgG4 est bas chez l'enfant et sa cinétique est comparable à celle de l'IgG2 et de l'IgA.

IgG4 : un anticorps particulier

Les IgG4 partagent plus de 95 % d'homologie dans leurs domaines constants avec les chaînes lourdes des trois autres sous-types d'IgG. Les travaux d'Aalberse ont permis de mettre en évidence le caractère dynamique de la structure de l'IgG4 avec le concept de « half antibody exchange reaction ». Les ponts disulfures des IgG4 naïves permettent aux chaînes lourdes de se séparer et de se ré-apparier au hasard produisant

ainsi une population « hybride ». En conséquence, la plupart des molécules d'IgG4 sont constituées de deux bras Fab différents, ce qui les rend « bispécifiques » et monovalentes pour un antigène (Ag) donné. Les IgG4 circulantes ne peuvent ni former des complexes immuns avec les Ag ni activer la voie classique du complément. Les IgG4 peuvent contrecarrer les propriétés d'activation de la cascade de l'inflammation des autres sous-classes d'IgG. Cette propriété « anti-inflammatoire » pourrait expliquer que les IgG4 apparaissent habituellement après une exposition longue à un Ag comme un allergène, réduisant ainsi le degré d'inflammation chronique liée à des stimuli environnementaux [20].

Régulation de la production des IgG4

In vitro, sur cellules mononucléées sanguines humaines, l'ajout d'IL10 permet d'induire une production préférentielle d'IgG4 à la place des IgE [21], ce qui suggère que l'IL10 pourrait supprimer la production d'IgE pour celle d'IgG4 (réponse TH2 modifiée). L'IL21 semble stimuler les plasmocytes déjà différenciés dans la production d'IgG4 [20].

Rôle des IgG4

Dans le pemphigus [19], il est maintenant admis qu'un auto-anticorps se fixe aux molécules du desmosome (anticorps anti-desmoglérine 1 et 3). Il est dans ce cas particulier d'isotype IgG4 et c'est une cause habituelle d'élévation polyclonale des IgG4 sériques. Dans d'autres situations cliniques, l'IgG4 est considérée comme un anticorps (Ac) sans effet pathogène propre voire même avec un effet protecteur, par exemple pour éviter une réaction de type allergique au cours des parasitoses [9].

Maladie fibrosclérosante à IgG4 : une maladie à la fois auto-immune et allergique ?

Le lien entre IgE, allergie et IgG4 ne semble pas fortuit. Un glissement de la production d'IgE vers celle d'IgG4 dans le cadre d'une réponse de type TH2 sous l'influence de l'IL4 et l'IL13 est une hypothèse avancée. Ce switch est orchestré par l'IL10 qui permet la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant l'IgG4 : la MFS IgG4 serait la conséquence d'une production excessive de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 [9]. Les Ag (substances allergènes ou Ag d'origine parasitaire) qui induisent une réponse IgE sont également de « bons inducteurs » de réponse IgG4, ce qui est un argument supplémentaire pour un mécanisme allergique [19,22]. Plus de 40 % des PAI surviennent chez des patients ayant des manifestations allergiques. Ces patients ont plus souvent un taux d'IgE et d'éosinophiles élevés [22]. Un infiltrat éosinophilique, d'abondance modérée, est trouvé chez environ 25 % des PAI [23]. La rapidité d'amélioration des lésions sous corticoïdes, souvent en moins de deux semaines, renforce cette hypothèse.

Un mécanisme auto-immun est suggéré par la présence d'Ac comme l'IgG4, de stigmates auto-immuns biologiques non spécifiques comme des anticorps antinucléaires (AAN), d'une infiltration riche en lymphocytes T CD4+ et CD8+, de l'expression d'antigènes HLA-DR dans les tissus pancréatiques et d'un infiltrat riche en plasmocytes et lymphocytes B. À l'instar de maladies auto-immunes comme le **syndrome de Gougerot-Sjögren** (SGS), les cytokines TH1 sont essentielles dans l'induction d'une PAI pendant que les cytokines TH2 sont impliquées dans la progression de la maladie via la prolifération des lymphocytes B et des plasmocytes [9].

Place de la maladie fibrosclérosante à IgG4 dans les fibroses systémiques : l'exemple de la fibrose rétropéritonéale

La fibrose rétropéritonéale (FRP), maladie fibrosante rare décrite en 1948, est l'archétype de fibrose systémique. Elle se développe autour des parois de l'aorte et des vaisseaux iliaques mais également vers le haut appareil urinaire. Elle peut être soit primitive, soit secondaire à un processus infectieux, à une néoplasie locorégionale, à une maladie aortique, à une maladie systémique (connectivite, vascularite, histiocytose non langerhansienne) ou encore secondaire à une radiothérapie ou à la prise d'un médicament. Dans une étude récente consacrée au traitement des FRP idiopathiques, 29 % des patients chez lesquels une analyse histologique de la FRP avait été réalisée, avaient un immunomarquage IgG4 positif [24]. Ces données renforcent d'une part l'intérêt des immunomarquages tissulaires avec l'Ac anti-IgG4 et d'autre part la place de la MFS IgG4 dans le diagnostic des FRP et probablement également des fibroses d'autres localisations. Ceci suggère que plusieurs maladies sont en fait regroupées sous le terme de FRP idiopathique.

Différentes atteintes

La MFS IgG4 est une maladie systémique caractérisée par une infiltration tissulaire de plasmocytes IgG4 positifs (IgG4+) associée à une fibrose susceptible de toucher tous les organes et des thromboses in situ. Le diagnostic repose essentiellement sur des arguments cliniques et histologiques tout en restant un diagnostic d'exclusion.

Atteinte pancréatique

La PAI est en permanente augmentation au Japon mais est également décrite dans des pays européens, aux États-Unis et en Corée. La prévalence de la PAI au Japon est de 0,82/100 000 habitants et touche environ 2 % des patients ayant une pancréatite chronique. Le sex-ratio (H/F) est de 2,85/1 [25]. En Amérique du Nord, on ne retrouve pas de données sur la prévalence de la PAI mais environ 2,5 % des résultats anatomopathologiques de pancréatectomies réalisées pour suspicion de cancer du pancréas sont en faveur d'une PAI

[25]. Kawa et al. ont montré que l'haplotype HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 est fréquent chez les patients japonais ayant une PAI, ce qui suggère un terrain génétique prédisposant [26].

Clinique

On peut trouver des douleurs abdominales, une perte de poids, un ictère associé à une cytolyse hépatique ou une cholestase ictérique qui peuvent témoigner d'une atteinte obstructive biliaire survenant chez un homme plutôt âgé.

Deux types de PAI ont été individualisés sur un plan histopathologique. Dans le type 1, les patients sont plus âgés, avec un taux élevé d'IgG4 et ont une atteinte proximale biliaire, rétropéritonéale, rénale et salivaire. La plupart des cas de PAI de type 1 sont asiatiques alors que les PAI de type 2 sont plus souvent rencontrées dans les pays de l'Ouest [25]. La survie à cinq ans semble identique [27].

Données de l'imagerie

L'épaississement pancréatique est hypo-échogène, « parsemé » de petits spots hyper-échogènes. En tomодensitométrie (TDM), il y a un rehaussement retardé du parenchyme pancréatique et un épaississement diffus du pancréas qui typiquement prend l'aspect d'une « saucisse » [8]. Le principal diagnostic différentiel en imagerie reste le cancer du pancréas. Dans certains cas, comme les modifications inflammatoires et fibreuses touchent le tissu adipeux péripancréatique, on peut trouver une capsule hypo-dense prenant la forme d'un anneau entourant le pancréas.

Aspects anatomopathologiques

On différencie deux sous-types histologiques dont il est difficile de savoir s'ils constituent deux maladies différentes ou s'il s'agit de stades différents d'une même maladie.

Le sous-type 1 est constitué d'une inflammation lymphoplasmo-cytaire scléreuse du pancréas. Dans le sous-type 2, on note des lésions granuleuses avec des PNN dans l'épithélium de la voie biliaire [9].

Atteinte biliaire : IgG4 associated cholangitis

Les patients ayant une *IgG4 associated cholangitis* (IAC) sont souvent plus âgés au moment du diagnostic que ceux ayant une PAI [8]. Les cholangites sclérosantes primitives (CPS) apparaissent vers 30 à 40 ans et sont souvent associées à des maladies inflammatoires du tube digestif contrairement aux IAC qui intéressent des patients plus âgés et sont fréquemment associées à des PAI et à des atteintes salivaires à IgG4 [8]. L'hypothèse d'un continuum pathogénique entre ces deux entités est souvent évoquée. Dans l'atteinte biliaire à IgG4, les patients ont plus souvent un ictère rétionnel brutal que dans les CPS. Cette atteinte peut toucher tout l'arbre biliaire mais l'épithélium biliaire reste intact, contrairement aux atteintes de la CPS. Sur l'imagerie, on peut observer une sténose segmentaire de la portion distale du cholédoque.

Atteinte hépatique

Dans les PAI, il existe des perturbations des tests hépatiques, reflétant la compression extrahépatique par le pancréas. Une atteinte spécifique hépatique à IgG4 a été décrite sous la forme d'une infiltration lymphoplasmocytaire dans les espaces portaux [28]. D'autres types d'atteintes hépatiques ont été rapportés, rassemblés sous le terme de « pseudo tumeurs inflammatoires (PTI) hépatiques ». Deux sous-types ont été décrits : les formes lymphoplasmocytaires et les formes fibrohistiocytaires.

Atteinte endocrinienne

Atteinte hypophysaire

Huit cas d'atteinte hypophysaire ont été rapportés dans la MFS IgG4 [29,30]. Les hommes sont plus particulièrement touchés et ont fréquemment une atteinte antéhypophysaire à des degrés divers alors que la présence d'un diabète insipide est plus rare. Les données à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont variées montrant une hypertrophie diffuse de l'hypophyse, un hypersignal de l'antéhypophyse ou d'une partie de celle-ci ou un épaississement de la selle turcique [29].

Atteinte thyroïdienne

Le lien entre la MFS IgG4 et la thyroïdite de Riedel a été établi en 2006 [31]. Elle se caractérise par une masse thyroïdienne non douloureuse de croissance rapide. Récemment ont été décrits des liens entre la thyroïdite de Riedel et certaines formes histologiques de la thyroïdite de Hashimoto, en particulier une variante fibreuse touchant environ 10 % des patients [32]. Elle se caractérise par un goitre très ferme, de constitution rapide et avec des signes de compression locale fréquents faisant suspecter une étiologie néoplasique. Une hypothyroïdie est plus fréquente dans ces thyroïdites liées aux IgG4 et le recours à la chirurgie est courant, probablement à cause de la présentation pseudo tumorale initiale [32].

Atteinte salivaire et atteinte orbitaire

Atteinte salivaire

La tumeur de Küttner décrite en 1896 est un gonflement induré uni- ou bilatéral des glandes sous-maxillaires. C'est la troisième atteinte la plus fréquente de la MFS IgG4 chez les patients atteints de PAI, après la cholangite sclérosante et l'atteinte ganglionnaire. L'atteinte est le plus souvent bilatérale, caractérisée par un gonflement volumineux et ferme des glandes sous-maxillaires [33].

La maladie de Mikulicz (MM) décrite en 1888 sous la forme de gonflements bilatéraux douloureux des glandes lacrymales et sous-maxillaires a été considérée comme un sous-type du SGS jusqu'en 2005. La MM se caractérise actuellement par un gonflement symétrique persistant plus de trois mois, d'au moins deux glandes parmi les glandes lacrymales, parotides et sous-maxillaires et l'expression de « sialadénite liée aux IgG4 » est désormais privilégiée pour cette atteinte [8,34]. Les

hommes sont préférentiellement touchés avec un sex-ratio (H/F) de 1/1,17 dans les pays européens et d'un tiers dans les pays asiatiques avec un âge moyen de 58,5 ans [35,36], contrairement au SGS qui touche classiquement les femmes entre 40 et 50 ans (sex-ratio 1/20). Le gonflement salivaire est permanent alors que le syndrome sec est rare ou peu invalidant, contrairement au SGS où le gonflement salivaire est plus souvent intermittent et le syndrome sec plus sévère [34]. Dans ces deux types d'atteinte salivaire, les Ac anti-SSa et anti-SSb sont toujours négatifs, alors que des AAN peuvent être notés à des taux faibles [35,36].

Geyer et al. considèrent que la présence de plasmocytes IgG4+ dans le tissu salivaire est une condition nécessaire pour établir le diagnostic de MM. La valeur du ratio de plasmocytes IgG4+/IgG+ au sein de cet infiltrat lymphoplasmocytaire fait l'objet de débats mais un ratio de 50 % semble être le plus performant pour le diagnostic de TK [36] où les thromboses sont plus nombreuses que dans la MM.

Atteinte orbitaire

L'atteinte orbitaire de la MFS IgG4 n'est pas aussi bien connue que l'atteinte salivaire. La cohorte la plus importante comporte 21 patients [37]. Dans la majeure partie des cas, il s'agit d'une atteinte lacrymale bilatérale. L'aspect histologique est superposable à celui des autres atteintes de la MFS IgG4, à l'exception des thromboses.

Certains auteurs considèrent actuellement les pseudo tumeurs orbitaires et certaines myosites orbitaires comme des manifestations orbitaires de la MFS IgG4. Geyer a proposé que les atteintes salivaires et orbitaires (pseudo tumeurs orbitaires, atteinte lacrymale à IgG4) de la MFS IgG4 soient regroupées sous le terme de « sialadénite et dacryoadénite à IgG4 » [36].

Atteinte cardiovasculaire

Anévrismes de l'aorte abdominale

Les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) d'origine inflammatoire surviennent chez des sujets plus jeunes que pour les autres AAA. Ils représentent 2 à 10 % des AAA [38]. Les symptômes sont aspécifiques, comportant des douleurs dorsales, abdominales, une fièvre persistante, un amaigrissement et une asthénie. Un syndrome inflammatoire biologique est fréquemment trouvé.

D'un point de vue radiologique, les AAA inflammatoires sont caractérisés par une dilatation aortique, un épaississement périaortique avec un possible contact avec les structures anatomiques environnantes. La TEP-TDM a toute sa place pour évaluer l'activité inflammatoire de la paroi vasculaire [39].

Kasashima a proposé de classer les AAA inflammatoires en deux types : les AAA liés aux IgG4 et les AAA non liés aux IgG4. Les AAA liés aux IgG4 sembleraient moins sujets à la rupture. La corticothérapie est à manier avec prudence dans cette atteinte en raison de l'augmentation du risque de rupture lié à son effet propre.

Atteinte coronaire

L'atteinte coronaire imputable à la MFS IgG4 reste exceptionnelle. Une patiente a eu un AAA et de la coronaire droite associé à une masse pseudo tumorale inflammatoire dans la lumière de la coronaire droite responsable d'une sténose à 90 % [40].

Fibrose rétropéritonéale et péricéaortite chronique

Vaglio et al. ont évoqué dans leur travaux une origine inflammatoire systémique à la fibrose rétropéritonéale et plusieurs cas de péricéaortites chroniques liées aux IgG4 ont été rapportés [17,41]. Les atteintes de l'aorte thoracique imputables à la MFS IgG4 représenteraient 9 % des aortites thoraciques non infectieuses [42].

Les données de l'imagerie et en particulier du TEP ont permis de démontrer qu'une atteinte des axes iliaques, de l'aorte thoracique, des artères rénales et du tronc mésentérique sont possibles (figure 2). Un syndrome inflammatoire est fréquent. Les signes cliniques et les perturbations biologiques disparaissent habituellement rapidement sous corticoïdes [43,44]. La TEP-TDM est sensible et peu invasive pour évaluer l'extension de la péricéaortite [45].

Atteinte rénale

Une atteinte rénale associée à une PAI a été pour la première fois décrite en 2004 [46,47].

Cette atteinte est principalement tubulo-interstitielle. L'atteinte glomérulaire est très rare [18].

La protéinurie est souvent inférieure à 1 g/L, accompagnée d'une hématurie microscopique dans un tiers des cas. L'altération de la fonction rénale n'est pas systématique [48].

Il est noté une hypocomplémentémie dans deux tiers des cas et des stigmates biologiques d'auto-immunité.



FIGURE 2
Coupe tomographique avec injection montrant un aspect typique de péricéaortite

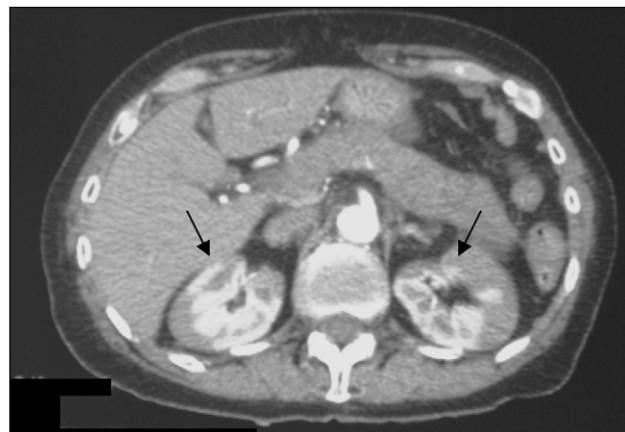


FIGURE 3
Aspect tomographique de reins « léopard » caractéristique de l'atteinte rénale à IgG4

On note une augmentation diffuse du volume des deux reins avec fréquemment des zones hypodenses à la TDM dans le cortex rénal qui peuvent être uniques ou multiples, rondes ou triangulaires [48] (figure 3).

Dans la majorité des cas, on constate une normalisation de la fonction rénale et des anomalies du sédiment urinaire sous corticoïdes.

Atteinte neurologique

Il a été décrit un cas de compression médullaire d'apparition subaiguë en rapport avec une masse de la dure-mère formée d'un infiltrat lymphoplasmocytaire riche en plasmocytes IgG4+ associée à une fibrose chez une patiente qui avait une atteinte salivaire imputable à la MFS IgG4 [49].

La MFS IgG4 semble être une cause de pachyméningite hypertrophique qui touche plutôt les hommes âgés et qui se manifeste par des céphalées, une atteinte des paires crâniennes ou une myélopathie et dont la corticostabilité est remarquable [50].

Atteinte pulmonaire

Les atteintes pulmonaires de la MFS IgG4 peuvent prendre la forme de masses fibro-inflammatoires assimilées aux PTI, de pneumopathie interstitielle ressemblant aux *non-specific interstitial pneumonia* (NSIP), de lésions évocatrices d'une granulomateuse ou de fibrose médiastinale [51] parfois compressive. Les patients peuvent avoir une toux, parfois fébrile, rarement une dyspnée ou être asymptomatiques [52,53].

Les aspects radiologiques sont variés [52] et peuvent prendre l'aspect de masse unique nodulaire, d'opacités arrondies en verre dépoli, d'atteinte interstitielle en rayon de miel,

d'atteinte bronchovasculaire avec épaississement des paquets bronchovasculaires et/ou des septa interlobulaires.

Pseudo tumeur inflammatoire

Les PTI sont des masses tissulaires qui apparaissent chez des sujets d'âges variables, dans des régions anatomiques diverses incluant les poumons, le foie, le tractus digestif, la rate, les ganglions, etc. [54]. Ces PTI sont caractérisées par une prolifération de fibroblastes et de myofibroblastes associés à un infiltrat lymphoplasmocytaire et d'éosinophiles. Actuellement, ces PTI sont considérées comme faisant partie du spectre de la MFS IgG4 contrairement aux tumeurs inflammatoires myofibroblastiques (TIM) qui s'apparenteraient plutôt à des lésions néoplasiques.

La corticothérapie est le traitement de choix des PTI alors que la chirurgie est recommandée dans les TIM.

Atteinte ganglionnaire

La présence d'adénopathies dans la MFS IgG4 est fréquente, avec des caractéristiques histologiques très variables.

Kamisawa et al. rapportent la présence d'adénopathies médiastinales ou cervicales chez 33 % des patients atteints d'une PAI [7].

Il s'agit de patients d'âge moyen avec une prédominance masculine. Les adénopathies sont classiquement de petites tailles (< 2 cm) et la fièvre absente. L'atteinte ganglionnaire peut précéder, suivre ou être concomitante d'une atteinte pancréatique. Il est fréquent de trouver une hypergammaglobulinémie polyclonale, alors que la *C-reactive protein* (CRP), l'IL6 et les lactates déshydrogénases (LDH) sont classiquement normaux [55].

La question du diagnostic différentiel est essentielle dans cette atteinte ganglionnaire.

Il existe des similitudes histopathologiques avec la maladie de Castleman. La présence d'une asthénie, d'une fièvre, d'une anémie, d'une élévation de la CRP, d'une thrombocytose est plutôt en faveur d'une maladie de Castleman.

Atteinte prostatique

La localisation prostatique de la MFS IgG4 a été décrite chez des patients avec ou sans PAI.

Les patients ont des signes fonctionnels urinaires en rapport avec l'augmentation de volume de la prostate retrouvée au toucher rectal [8].

Aspects biologiques

L'élévation des IgG4 sériques doit être considérée comme une aide au diagnostic de MFS à IgG4 mais une élévation isolée des IgG4 sans contexte clinique ni anatomopathologique ne doit pas faire établir de façon hâtive ce diagnostic [56].

La question de la valeur seuil du taux sérique d'IgG4 est toujours débattue. Hamano et al. [6] proposaient en 2001 la valeur de 1,40 g/L, valeur qui est reprise dans les critères de la Mayo

Clinic avec une sensibilité et une spécificité de 76 % et 93 % par rapport au groupe témoin sain et de 90 % par rapport au groupe atteint de cancer du pancréas [57]. Dans le consensus asiatique, c'est la valeur de 1,35 g/L qui est retenue, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 95 et 97 % pour différencier une PAI d'un cancer pancréatique [6].

Environ 5 % de la population « normale » et 10 % des patients ayant un cancer du pancréas ont un taux élevé d'IgG4. L'élévation des IgG4 sériques (> 1,40 g/L) a une faible VPP (36 %) [58].

Les IgG4 sériques peuvent être élevées dans d'autres situations pathologiques comme les cancers pancréatobiliaires [59] et des vascularites à ANCA [60].

L'association d'IgG totales élevées (> 18 g/L) et d'IgG4 élevées (> 1,35 g/L) comparée à l'élévation seule des IgG4 a une sensibilité supérieure (68,3 vs 52,5 %) et comparée à l'élévation seule des IgG, une sensibilité de 46,3 %. La combinaison des deux valeurs élevées a une sensibilité de 70 % pour le diagnostic de PAI [56,61].

D'autres Ac ont été mis en évidence dans la PAI avec pour l'instant un intérêt limité en pratique courante [62]. Des Ac anti-Plasminogen Binding Protein (PBP) ont été décrits chez des patients porteurs d'une PAI y compris de type 2, forme dans laquelle classiquement le taux d'IgG4 sérique n'est pas élevé. Des Ac anti-trypsinogène de type PRSS1, PRSS2 et anti-Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (PSTI) ont également été rapportés [63].

Des Ac non spécifiques du pancréas peuvent être trouvés dans les PAI comme les Ac anti-anhydrase carbonique de type I, II, IV et les Ac anti-lactoferrine [56].

On peut également trouver des AAN, des facteurs rhumatoïdes [25], des anti-TPO, anti-thyroglobuline ainsi qu'une hypocomplémentémie.

Intérêt du dosage des IgG4 sériques pour le diagnostic et le suivi de la maladie fibrosclérosante à IgG4

Après quatre semaines de corticothérapie, le taux d'IgG4 est plus bas qu'avant traitement, suggérant qu'il s'agit d'un marqueur utile pour en évaluer l'efficacité, sous réserve d'un taux d'IgG4 sérique élevé initialement [58].

Le taux d'IgG4 pourrait permettre d'identifier les rechutes de la maladie en cas de ré-ascension, si une normalisation du taux avait été obtenue sous traitement. Certains patients ne normalisent pas leur taux d'IgG4 à l'issue de la corticothérapie mais une minorité d'entre eux rechutent. Le caractère prédictif de rechute d'un taux élevé d'IgG4 avant traitement est débattu [56].

Thérapeutique

La très forte corticosensibilité de la PAI et plus largement de la MFS à IgG4, a fait partie de certains critères diagnostiques [11,12].

Deux approches thérapeutiques se distinguent. La première, émanant d'un consensus japonais, propose de débiter à la dose de 0,6 mg/kg/j de prednisone pendant deux à quatre semaines suivie d'une décroissance progressive sur trois à six mois jusqu'à la dose de 5 mg/j qui est poursuivie pendant trois ans [64].

La seconde approche propose de débiter la corticothérapie à 40 mg/j pendant quatre semaines suivie d'une décroissance menée sur sept semaines (à raison d'une diminution de 5 mg/semaine) afin qu'à l'issue de la 11^e semaine, les patients soient totalement sevrés en corticoïdes [65].

L'évolution peut être spontanément favorable. Kamisawa et al. ont montré que la rémission était obtenue chez 98 % des patients traités par corticoïdes et chez 74 % des patients n'ayant reçu aucun traitement [66].

Actuellement, les indications de traitement par corticoïdes sont peu restrictives avec pour les PAI la présence d'un ictère rétionnel lié à une sténose inflammatoire du cholédoque ou la présence d'autres atteintes systémiques imputables à une MFS IgG4 [8].

La fréquence des rechutes a été évaluée à 32 % à six mois, 56 % à un an et 92 % à trois ans du traitement par corticoïdes [66]. La présence d'un ictère rétionnel, les atteintes extrapancréaticobiliaires, les sténoses des voies intrahépatiques et les sténoses proximales du cholédoque, les rémissions radiologiques incomplètes, la persistance d'anomalies biologiques pendant la période d'entretien et l'atteinte diffuse du pancréas au diagnostic sont des facteurs prédictifs de rechute dans la PAI [67].

D'autres thérapeutiques ont été décrites souvent dans des cas cliniques.

Chacko et al. [68] rapportent le cas d'un patient ayant une MFS IgG4 avec sialadénite, hépatite fibrosante et fibrose rétropéri-

tonéale compliquée d'une insuffisance rénale, qui a bénéficié avec succès d'une association de corticoïdes et de tamoxifène. D'autres auteurs ont proposé d'adjoindre à la corticothérapie un traitement par méthotrexate, ciclosporine, azathioprine voire mizoribine en particulier en cas d'atteinte rétropéritonéale [69,70].

Le bortézomib a également fait l'objet de publications montrant son efficacité sur les pseudo tumeurs orbitaires et les atteintes pulmonaires de la MFS IgG4 [71].

Quatre patients avec des atteintes salivaires, pancréatiques, biliaires, ganglionnaires, lacrymales et aortiques ont été traités par rituximab selon un schéma d'administration rhumatologique. L'amélioration clinique et la franche diminution du taux sérique d'IgG4 ont permis à terme un arrêt de la corticothérapie [72].

Le pronostic à long terme des PAI et plus largement de la MFS IgG4 n'est pas connu.

Conclusion

La MFS IgG4 est une maladie systémique de description récente dont les critères diagnostiques vont probablement être amenés à évoluer. Les données histologiques et physiopathologiques émanent essentiellement des publications sur la PAI et le rôle propre des IgG4 dans cette maladie est encore mal compris. Le débat entre origine auto-immune et allergique est toujours d'actualité. La rareté de cette maladie en occident doit faire chercher des diagnostics différentiels, en particulier néoplasiques. La place des biothérapies et autres thérapeutiques immunosuppressives dans cette maladie, par ailleurs extrêmement corticosensible, est à préciser.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Pannala R, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:591-6.
- [2] Kojima M, Sipos B, Klapper W, Frahm O, Knuth HC, Yanagisawa A *et al.* Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 2007;31:521-8.
- [3] Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K *et al.* Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas* 2011;40:200-5.
- [4] Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
- [5] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N *et al.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.
- [6] 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.
- [7] Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2811-2.
- [8] Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948-55.
- [9] Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A *et al.* Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:126-38.
- [10] Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I *et al.* Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626-31.
- [11] Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria. *J Gastroenterol* 2007;42:39-41.
- [12] Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S *et al.* Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:403-8.

- [13] Smyrk TC. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:74-9.
- [14] Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011;64:237-43.
- [15] Dhall D, Suriawinata AA, Tang LH, Shia J, Klimstra DS. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol* 2010;41:643-52.
- [16] Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L *et al.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72:742-53.
- [17] Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C *et al.* Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003;114:454-62.
- [18] Morimoto J, Hasegawa Y, Fukushima H, Uesugi N, Hisano S, Saito T *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2009;48:157-62.
- [19] Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469-77.
- [20] Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR, Taylora FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:119-24.
- [21] Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat JF, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998;160:3555-61.
- [22] Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1136-9.
- [23] Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, Cameron JL, Murakata LA, Boitnott JK *et al.* Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:334-42.
- [24] Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R *et al.* Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:338-46.
- [25] Takuma K, Kamisawa T, Igarashi Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:80-7.
- [26] Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y *et al.* HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264-9.
- [27] Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ *et al.* Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140-8.
- [28] Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N *et al.* Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:453-64.
- [29] Hori M, Makita N, Andoh T, Yajima Y, Sakatani T, Fukumoto S *et al.* Long-term clinical course of IgG4-related systemic disease accompanied by hypophysitis. *Endocr J* 2010;57:485-92.
- [30] Osawa S, Ogawa Y, Watanabe M, Tominaga T. Hypophysitis presenting with atypical rapid deterioration: with special reference to immunoglobulin G4-related disease-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:622-65.
- [31] Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res* 2010;62:1312-8.
- [32] Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:102-7.
- [33] Montalban A, Vellin JF, André M, Palat S, Nohra O, Kemeny JL *et al.* Manifestations salivaires dans la maladie fibrosclérosante multiple à IgG4. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2007;124:131-5.
- [34] Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H *et al.* A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335-40.
- [35] Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 2010;37:1380-5.
- [36] Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:95-101.
- [37] Sato Y, Ohshima K-ichi, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T *et al.* Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008;58:465-70.
- [38] Kasashima S, Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:18-23.
- [39] Kotze CW, Menezes LJ, Endozo R, Groves AM, Ell PJ, Yusuf SW *et al.* Increased metabolic activity in abdominal aortic aneurysm detected by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:93-9.
- [40] Matsumoto Y, Kasashima S, Kawashima A, Sasaki H, Endo M, Kawakami K *et al.* A case of multiple immunoglobulin G4-related periaortitis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm. *Hum Pathol* 2008;39:975-80.
- [41] Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C. Chronic periaortitis: a large-vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:1-6.
- [42] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res* 2010;62:316-22.
- [43] Scheel PJJr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:202-7.
- [44] van Bommel EFH, Jansen I, Hendriks TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:193-201.
- [45] Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:803-17.
- [46] Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:474-6.
- [47] Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Umemura S, Kishimoto N *et al.* Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:18-25.
- [48] Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M *et al.* Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;78:1016-23.
- [49] Chan SK, Cheuk W, Chan KT, Chan JKC. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1249-52.
- [50] Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-94.
- [51] Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Manabe T *et al.* Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1620-6.
- [52] Inoue D, Zen Y, Abo H, Demachi H, Kobayashi T, Yoshikawa J *et al.* Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009;251:260-70.
- [53] Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S *et al.* IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1886-93.
- [54] Yamamoto H, Yamaguchi H, Aishima S, Oda Y, Kohashi K, Oshiro Y *et al.* Inflammatory

- myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1330-40.
- [55] Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T *et al.* IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010;60:247-58.
- [56] Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:108-13.
- [57] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N *et al.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1646-53.
- [58] 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:15-36.
- [59] Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M *et al.* Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta* 2009;408: 25-8.
- [60] Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro Y *et al.* Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome – the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010;49:1365-70.
- [61] Song TJ, Kim MH, Moon SH, Eum JB, Park do H, Lee SS *et al.* The combined measurement of total serum IgG and IgG4 may increase diagnostic sensitivity for autoimmune pancreatitis without sacrificing specificity, compared with IgG4 alone. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1655-60.
- [62] Raina A, Greer JB, Whitcomb DC. Serology in autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008;54:375-87.
- [63] Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M *et al.* Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2009;361:2135-42.
- [64] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010;45:471-7.
- [65] Pannala R, Chari ST. Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1438-9.
- [66] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A *et al.* Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-7.
- [67] Khosroshahi A, Stone JH. IgG4-related systemic disease: the age of discovery. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:72-3.
- [68] Chacko S, Taskapan H, Roscoe J, Stein J, Woods E, Denton T *et al.* Treatment of hyper-IgG4 disease with sequential corticosteroids and tamoxifen – case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2009;72:414-7.
- [69] van Bommel EFH, Hendriks TR, Huiskes AWLC, Zeegers AGM. Tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006;144:101-6.
- [70] Nanke Y, Kobashigawa T, Yago T, Kamatani N, Kotake S. A case of Mikulicz's disease, IgG4-related plasmacytic syndrome, successfully treated by corticosteroid and mizoribine, followed by mizoribine alone. *Intern Med* 2010;49:1449-53.
- [71] Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:67-71.
- [72] 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 Rheum* 2010; 62:1755-62.