Revues Générales
Médecine interne

Manifestations cutanées de la maladie sclérosante à IgG4

RÉSUMÉ : Plus fréquentes en Asie, les maladies associées aux IgG4 font l'objet d'une attention particulière dans la littérature depuis une dizaine d'années. Décrit initialement dans le pancréas et les glandes salivaires sous la forme de pseudo-tumeurs inflammatoires, ce syndrome peut se manifester dans à peu près tous les organes, incluant la peau.

Le point commun des différentes atteintes est la présence d'un infiltrat plasmocytaire avec un ratio IgG4/IgG > 40 % et, dans les formes systémiques, une élévation des taux sériques d'IgG4.

Les atteintes cutanées se divisent en deux groupes : les infiltrats plasmocytaires pseudo-tumoraux d'une part, et les manifestations secondaires d'autre part.

Il convient de savoir évoquer le diagnostic, et ce d'autant plus que, s'il n'existe pas aujourd'hui de traitement spécifique, les malades répondent en général bien aux traitements immunosuppresseurs, en particulier la corticothérapie générale, le thalidomide ou éventuellement les anticorps monoclonaux anti-CD20.

→ N. ORTONNE[1], S. INGEN-HOUSZ-ORO[2]
[1] Département de Pathologie, CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.
[2] Service de Dermatologie, CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

Historique

Les premières descriptions de maladie sclérosante à IgG4 (MSIgG4) ont été faites dans le pancréas et les glandes salivaires. Si les lésions étaient depuis longtemps décrites – sous les appellations de "pancréatite lymphoplasmocytaire sclérosante", puis "pancréatite auto-immune", et de syndrome de Mikulicz – l'association de ces pseudo-tumeurs inflammatoires aux IgG4 n'a été mise en évidence que récemment, en 2001 et 2004 respectivement.

Les lésions cutanées de MSIgG4 ont pour la première fois été rapportées par Cheuk *et al.* [1], qui ont décrit, chez des patients ayant une MSIgG4 systémique, des atteintes cutanées caractérisées par des nodules en général céphaliques correspondant histologiquement à des pseudo-lymphomes B riches en plasmocytes IgG4, associés à des taux élevés d'IgG4 sériques. Par la suite, des formes cutanées pures ont été rapportées, sans élévation des taux sériques d'IgG4 [2]. Ainsi, la MSIgG4 serait un spectre allant de formes monoviscérales, avec ou sans élévation du taux sérique d'IgG4, à des formes systémiques multiviscérales. Enfin, certaines dermatoses inflammatoires chroniques idiopathiques ont par la suite été rattachées à la MSIgG4, comme l'angiome épithélioïde (anciennement hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie) et la maladie de Kimura.

Définition et présentation histologique de la MSIgG4

Compte tenu de la variété des présentations cliniques de cette maladie et de sa possible survenue dans presque tous les organes, les critères du diagnostic sont essentiellement histologiques et biologiques.

Telle qu'initialement décrite dans le pancréas, la maladie se manifeste typi-

Revues Générales
Médecine interne

quement par une masse pseudo-tumorale, dans laquelle on trouve :
– un infiltrat inflammatoire riche en plasmocytes IgG4+, avec parfois des éosinophiles ;
– une fibrose typiquement "storiforme" (en rayons de roue) ;
– des images (inconstantes) de thrombophlébite oblitérante.

Il est difficile de donner une définition précise de cette maladie, et les critères du diagnostic ont beaucoup évolué dans le temps [3, 4], reflétant le caractère polymorphe des présentations cliniques et histologiques. Le diagnostic peut être retenu de façon certaine lorsqu'il existe des infiltrats inflammatoires riches en plasmocytes avec de nombreux plasmocytes IgG4+ (ratio IgG4/IgG > 40 % ou plus de 10 plasmocytes IgG4+ par grand champ) et une élévation des taux sériques d'IgG4 [5].

En réalité, il existe un spectre de présentations cliniques, allant de formes monoviscérales isolées pseudo-tumorales à des formes systémiques multiviscérales au cours desquelles l'élévation des IgG4 sériques est constamment trouvée. Il semble que, dans les formes localisées, certains critères puissent manquer – comme les thrombophlébites oblitérantes ou la fibrose – et que le dosage des IgG4 sériques puisse être normal. Ainsi, il est raisonnable de considérer le diagnostic devant les éléments suivants :
– cliniques : organomégalie volontiers pseudo-tumorale ;
– biologiques : élévation du taux sérique d'IgG4 (> 1,35 g/L) (élévation inconstante dans les formes limitées de la maladie n'excluant pas le diagnostic) ;
– histologiques : infiltration de lymphocytes et plasmocytes, plasmocytes IgG4+ (> 10/champ) et/ou ratio plasmocytes IgG4+/plasmocytes IgG+ > 40 %, fibrose et phlébite oblitérante (inconstante dans les formes monoviscérales).

Manifestations cutanées de la MSIgG4

Les dermatoses inflammatoires chroniques associées aux IgG4 font depuis quelques années l'objet d'une attention particulière dans la littérature. La (ou les) cause(s) de ce groupe de maladies reste(nt) encore inconnue(s) et les expressions de ce syndrome sont diverses. Leur dénominateur commun est le développement d'une population polyclonale de plasmocytes exprimant la sous-classe IgG4 des immunoglobulines. Ainsi, un certain nombre d'entre elles ont été rattachées à la MSIgG4.

Les atteintes cutanées de la MSIgG4 sont décrites depuis 2009. Elles peuvent se présenter soit de façon isolée, soit dans le cadre d'une maladie systémique polyviscérale. D'un point de vue physiopathologique, elles peuvent être classées en deux groupes.

>>> Le premier groupe correspond à ce qui est décrit dans la plupart des autres organes, incluant toutes les lésions formant des masses pseudo-tumorales dans lesquelles on peut observer le recrutement de plasmocytes IgG4+. La série princeps de Cheuk *et al.* [1] décrivait des lésions papulo-nodulaires prédominant sur l'extrémité céphalique, correspondant histologiquement à des infiltrats lymphocytaires pseudo-lymphomateux et comportant une fibrose et un taux élevé de plasmocytes IgG4 +. Ces lésions étaient associées à d'autres atteintes systémiques et à une élévation sérique des IgG4.

Par la suite, nous avons pu décrire des formes cutanées pures, présentant les mêmes caractéristiques anatomocliniques mais sans élévation du taux sérique d'IgG4, que nous avons considérées comme des formes cutanées isolées de la même entité [2]. Le diagnostic différentiel – tant clinique qu'histologique – de ces infiltrats cutanés riches en plasmocytes IgG4+ correspond surtout aux lymphomes B cutanés de bas grade, en particulier le lymphome B cutané de la zone marginale, et aux autres causes d'infiltrats lymphocytaires réactionnels pseudo-lymphomateux, incluant l'infection par *Borrelia burgdorferi*. Des images illustrant des cas de pseudo-lymphomes B cutanés localisés sur l'extrémité céphalique et correspondant à des pseudo-lymphomes IgG4+ sont illustrés dans les ***figures 1 et 2***.

Il a ensuite été montré que l'angiome épithélioïde (anciennement hyperpla-

Fig. 1 : Nodule érythémateux ferme et persistant sur le vertex.

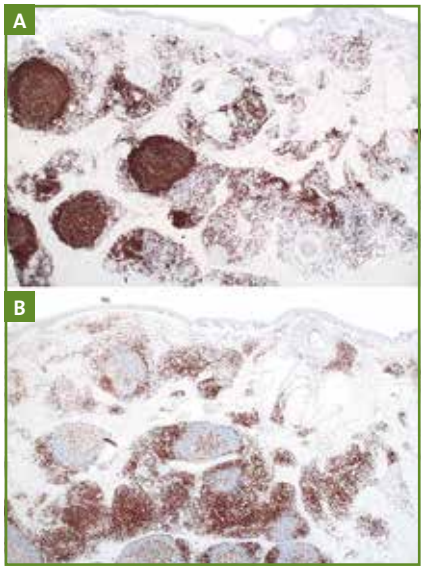

Fig. 2 : Pseudo-lymphome associé aux IgG4 réalisant un infiltrat lymphocytaire dense qui occupe le derme sur toute sa hauteur et plonge dans l'hypoderme. Il est constitué de follicules lymphoïdes à centres germinatifs soulignés par le marquage de CD20 (**A**) associé à un infiltrat lymphocytaire T (**B**) (immunomarquages de CD20 et CD3 révélés par la DAB, × 25).

sie angiolymphoïde avec éosinophilie ou HALE) puis la maladie de Kimura (s'exprimant volontiers par des lésions cutanées) pourraient correspondre à des variantes de maladies associées aux IgG4 avec tropisme cutané [6, 7] (***fig. 3***). De la même façon, le rattachement de la maladie de Mikulicz au spectre de ces maladies s'est fait bien longtemps après la description princeps de la maladie. Si la maladie de Kimura est une maladie inflammatoire systémique alors que la maladie de Mikulicz et l'angiome épithélioïde sont des lésions localisées, avec atteinte palpébrale et cutanée (lisière du cuir chevelu) isolée, respectivement, ces dermatoses ont de nombreux points communs, notamment sur le plan histopathologique. Elles sont caractérisées par des infiltrats lymphocytaires denses, riches en follicules lymphoïdes à centres germinatifs, autour desquels il existe un infiltrat polymorphe renfermant des plasmocytes et des éosinophiles.

>>> Le second groupe rassemble les manifestations cutanées non spécifiques de la MSIgG4 systémique. Les malades ayant une forme systémique peuvent, en effet, développer des éruptions psoriasiformes riches en plasmocytes IgG4+ [8], des exanthèmes maculo-papuleux peu spécifiques ou encore des manifestations vasculaires à type de purpura ou de vascularite urticarienne [9]. Dans ce dernier cas de figure, la vascularite serait en partie médiée par les IgG4 sériques, que l'on peut mettre en évidence dans la paroi des capillaires atteints. Une autre complication cutanée secondaire correspond aux nécroses digitales, décrites chez des malades qui auraient une sclérose majeure conduisant à l'oblitération d'artères de gros calibre [10].

À la lumière de l'ensemble de ces résultats, Tokura *et al.* [5] ont récemment proposé une classification des présentations cutanées de la MSIgG4, que nous avons adaptée et modifiée dans le ***tableau I.*** Cette classification ne reflète peut-être pas de façon fidèle ce qui se passe en France, et plus généralement en Occident, puisqu'elle a été décrite par des auteurs japonais à partir de séries et cas asiatiques. Il est possible que certaines formes de ce syndrome soient plus fréquentes en Asie. À titre d'exemple – même si cela ne repose pas sur une étude structurée mais sur notre expérience pratique – les cas de plasmocytose cutanée idiopathique que nous avons observés n'étaient pas associés aux IgG4.

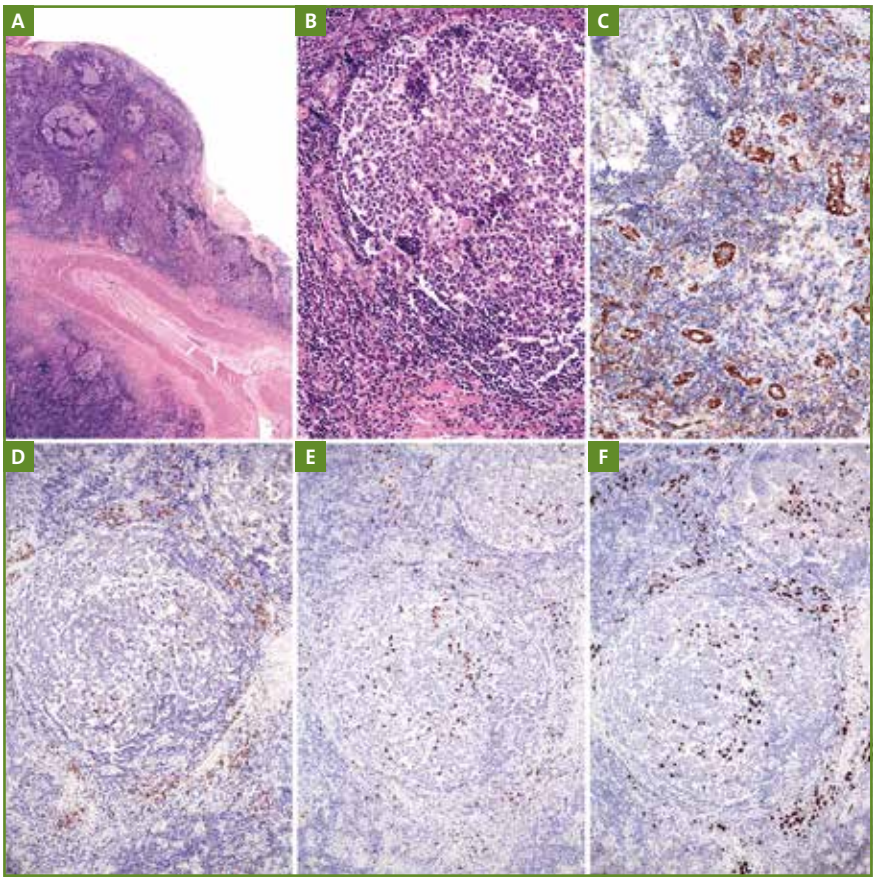

Fig. 3 : Étude anatomopathologique d'une tumeur frontale initialement diagnostiquée comme un lymphome B, correspondant à une lésion du spectre de l'angiome épithélioïde/maladie de Kimura. La lésion réalise un infiltrat lymphocytaire dense sous-cutané avec des follicules lymphoïdes (**A**), autour desquels se trouvent de nombreux plasmocytes et polynucléaires éosinophiles (**B**). L'infiltrat s'accompagne d'une néo-angiogenèse faite de capillaires à parois endothéliales hautes, presque épithélioïdes, soulignées par le marquage de CD31 (**C**), et comporte une prolifération de plasmocytes présentant une expression polytypique des chaînes légères d'immunoglobulines Kappa et Lambda (**D** et **E**), dont la plupart sont des plasmocytes exprimant la sous-classe IgG4 (**F**).
A et B : hématéine-éosine-safran, × 25 et 200 ; **C :** immunomarquage de CD31 révélé par la DAB, × 200 ; **D** et **E :** hybridation *in situ* spécifique des chaînes légères d'immunoglobulines Kappa et Lambda, respectivement, révélées par la DAB, × 100 ; **F :** immunomarquage des IgG4 révélé par la DAB, × 100.

Il n'est pas impossible que d'autres maladies inflammatoires chroniques idiopathiques puissent un jour rejoindre le spectre des maladies associées aux IgG4. C'est le cas des lésions du spectre de l'*Erythema elevatum diutinum* – granulome facial (granulome de Lever) (***fig. 4***) [11] – ou de l'histiocytose non langerhansienne de Destombes, Rosai et Dorfman [12], qui peut se présenter sous la forme de lésions purement cutanées. Ces maladies présentent certaines caractéristiques permettant

Revues Générales
Médecine interne

Maladie	Manifestations cliniques	Diagnostics différentiels
Formes pseudo-tumorales par infiltration de plasmocytes IgG4		
Pseudo-lymphomes cutanés isolés et angiome épithélioïde (HALE)	Plaques, papules et nodules en région faciale	Lymphome B cutané primitif de bas grade et autres infiltrats lymphocytaires réactionnels pseudo-lymphomateux (borréliose…)
Maladie de Kimura	Papulo-nodules cutanés et nodules viscéraux (poumon, rein)	Lymphome B systémique
Plasmocytose cutanée	Macules arrondies ou annulaires pigmentées	Maladie de Castleman multicentrique
Maladie de Mikulicz	Épaississement palpébral, syndrome sec, exophtalmie	Syndrome de Gougerot-Sjögren
Lésions cutanées secondaires		
Éruption psoriasiforme	Plaques érythémato-squameuses	Psoriasis
Exanthème maculo-papuleux	Éruption érythémateuse maculo-papuleuse	Exanthème médicamenteux ou viral
Purpura hypergammaglobulinémique, vascularite urticarienne	Lésions purpuriques ou urticariennes bilatérales	Vascularite leucocytoclasique, syndrome de Sjögren, lupus
Ischémie digitale	Syndrome de Raynaud, nécrose cutanée	Sclérodermie systémique, thrombose artérielle, syndrome des anti-phospholipides

Tableau I : Atteintes cutanées de la maladie sclérosante à IgG4. Adapté de Tokura Y *et al.* [5].

intuitivement de les rapprocher des maladies associées aux IgG4, puisqu'il s'agit de dermatoses pseudo-tumorales chroniques comportant volontiers une fibrose et un infiltrat plasmocytaire riche en plasmocytes IgG4+.

Éléments de physiopathologie

On ne connaît pas la ou les causes de la MSIgG4, qui apparaît comme une réponse immunologique anormale et prolongée, dont le *primum movens* auto-immun peut être suspecté mais n'est pas démontré. Le fait que de nombreuses associations pathologiques aient été décrites suggère encore une fois que ce tableau est plus un syndrome qu'une maladie. Il est intéressant de rappeler que les immunoglobulines (Ig) de sous-classe IgG4 sont peu actives sur le plan immunologique, contrairement aux autres sous-classes d'Ig, présentant une faible capacité à se lier aux récepteurs Fc et à recruter le complément. Cette faible affinité suggère que les plasmocytes IgG4 interviendraient à l'état normal dans un processus de régulation de la réponse immune à médiation humorale.

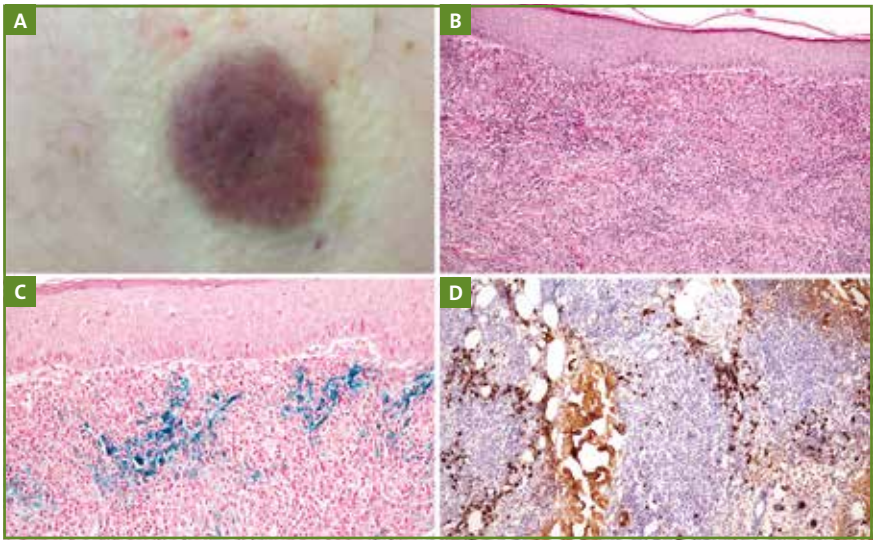

Fig. 4 : Lésion du spectre du granulome facial/*Erythema elevatum diutinum* réalisant une plaque érythémato-violacée sur l'épaule droite (**A**) ; d'autres lésions se sont développées par la suite. L'histologie montre un infiltrat dense fait de lymphocytes, et de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles associés à une néo-angiogenèse et une fibrose lamellaire (**B**). Cet infiltrat s'accompagne de dépôts d'hémosidérine bien visibles sur la coloration de Perls, témoignant d'une agression vasculaire chronique (**C**). L'infiltrat renferme de nombreux plasmocytes IgG4 (**D**).
B : hématéine-éosine-safran, × 100 ; **C** : coloration de Perls, × 200 ; **D** : immunomarquage des IgG4 révélé par la DAB, × 100.

Il a été montré que les plasmocytes sécréteurs d'IgG4 se développent plus volontiers dans un cadre de réaction immune de polarité Th2, sous l'effet notamment des IL4 et IL13, ou Treg, *via* l'IL10 et le TGF-β. De façon intéressante, il est fréquent que les malades ayant une maladie associée aux IgG4 aient une hyperéosinophilie et/ou une hyper IgE, par ailleurs classiquement décrite au cours de la maladie de Kimura. Cela traduit probablement cette réponse immune anormale, avec production

d'IL4, d'IL5 et d'IgE qui sont des médiateurs classiques de la polarisation Th2. Par ailleurs, la fibrose est une lésion classique des maladies associées aux IgG4 et pourrait être mise en relation avec la production de TGF-β.

Principes thérapeutiques

Dans les formes localisées pseudo-tumorales de la maladie, les approches thérapeutiques sont proches de ce que l'on propose dans les infiltrats lymphocytaires réactionnels pseudo-lymphomateux ou les lymphomes B de bas grade. L'exérèse peut être effectuée si les lésions sont accessibles et de petite taille. La radiothérapie peut également représenter une alternative pour des lésions plus volumineuses. Dans notre expérience, les formes cutanées pures semblent également bien répondre au thalidomide [2].

Quelle que soit sa présentation clinique, la MSIgG4 systémique répond classiquement aux thérapies immunosuppressives. La corticothérapie générale (1 mg/kg/j) reste le traitement de première intention. Plus récemment, l'intérêt des anticorps monoclonaux anti-CD20 a été souligné [13], mais on ne dispose pas encore d'un recul important pour juger de leur efficacité à long terme.

POINTS FORTS

- La maladie sclérosante à IgG4 regroupe différents tableaux cliniques, suggérant qu'il s'agit d'un syndrome dont les causes restent inconnues et dont le point commun est la formation de pseudo-tumeurs inflammatoires riches en plasmocytes IgG4+.
- Le critère diagnostic principal est histologique et repose sur la mise en évidence d'un infiltrat comportant un taux de plasmocytes IgG4+/IgG > 40 % ou plus de 10 plasmocytes IgG4+ par grand champ.
- Les atteintes cutanées de la maladie sclérosante à IgG4 se scindent en deux groupes : le premier correspond aux infiltrats pseudo-tumoraux riches en plasmocytes IgG4, avec différents tableaux incluant les pseudo-lymphomes (parfois dans le cadre d'une maladie de Kimura), l'angiome épithélioïde et les plasmocytoses cutanées ; le second correspond aux manifestations cutanées secondaires, incluant des éruptions psoriasiformes, des exanthèmes non spécifiques et des vascularites à dépôts d'IgG4.
- La recherche d'un contingent plasmocytaire IgG4+ peut ainsi être conseillée devant des lésions cutanées pseudo-lymphomateuses d'évolution chronique, sans cause identifiée et pour lesquelles il n'y a pas d'argument histologique ou de biologie moléculaire pour un lymphome B de bas grade.
- S'il est classique que la maladie sclérosante à IgG4 ait une évolution favorable sous corticothérapie générale, les formes cutanées pures semblent bien répondre au thalidomide et le recours aux anticorps anti-CD20 peut se justifier dans les formes systémiques.

Bibliographie

1. Cheuk W, Lee KC, Chong LY *et al.* IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2009;33:1713-1719.
2. Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Elhai M *et al.* IgG4-related skin disease successfully treated by thalidomide: a report of 2 cases with emphasis on pathological aspects. *JAMA Dermatol*, 2013;149:742-747.
3. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M *et al.* Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*, 2001;46:277-288.
4. Deshpande V, Zen Y, Chan JK *et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*, 2012;25:1181-1192.
5. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H *et al.* IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol,* 2014;171:959-967.
6. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita Y *et al.* IgG4-related skin disease, a mimic of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Dermatology*, 2011;223:301-305.
7. Kottler D, Barète S, Quéreux G *et al.* Retrospective Multicentric Study of 25 Kimura Disease Patients: Emphasis on Therapeutics and Shared Features with Cutaneous IgG4-Related Disease. *Dermatology*, 2015;231:367-377.
8. Ramachandran R, Rajakumar V, Rawat A *et al.* IgG4-related tubulointerstitial nephritis presenting with psychiatric manifestations and skin lesions. *Int Urol Nephrol*, 2014;46:235-238.
9. Wakamatsu R, Watanabe H, Suzuki K *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome is associated with with high levels of serum IgG4: a clinical manifestation that mimics IgG4-related disease. *Intern Med*, 2011;50:1109-1112.
10. Ikawa T, Kasuya A, Hirakawa S *et al.* Raynaud phenomenon, digital gangrene and hypergammaglubulinaemic purpura occurring in a patient with IgG4-related disease. *Br J Dermatol*, 2011;165:1364-1366.
11. Cesinaro AM, Lonardi S, Facchetti F. Granuloma faciale: a cutaneous lesion sharing features with IgG4-associated sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol*, 2013;37:66-73.
12. Menon MP, Evbuomwan MO, Rosai J *et al.* A subset of Rosai-Dorfman disease cases show increased IgG4-positive plasma cells: another red herring or a true association with IgG4-related disease? *Histopathology*, 2014;64:455-459.
13. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:e46.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.