

Cholangite à IgG4

Olivier CHAZOUILLERES

Service d'Hépatologie

*Centre de référence des maladies
inflammatoires des voies biliaires*

Paris – Saint Antoine

Juin 2014



Immunoglobulin G4 Associated Cholangitis: IAC

Description of an Emerging Clinical Entity Based on Review of the Literature

Einar Björnsson,¹ Suresh T. Chari,² Thomas C. Smyrk,² and Keith Lindor²

(Hepatology 2007)

**Pancréato-cholangite sclérosante ou autoimmune,
Cholangite sclérosante associée à une pancréatite autoimmune,
Cholangite sclérosante autoimmune ...
IgG4-related (sclerosing) cholangitis,
IgG4 cholangiopathy**

**Atteinte biliaire de
l'IgG4-related (systemic) disease (IgG4-RD)**

IgG4-RD (1)

Maladie fibro-inflammatoire pouvant intéresser pratiquement tous les organes (\approx sarcoïdose): pancréas, glandes salivaires, reins, poumons, aorte, prostate...

Table 1. Previously Recognized Conditions Now Acknowledged to Fall within the Spectrum of IgG4-Related Disease.

Mikulicz's syndrome (affecting the salivary and lacrimal glands)
Küttner's tumor (affecting the submandibular glands)
Riedel's thyroiditis
Eosinophilic angiocentric fibrosis (affecting the orbits and upper respiratory tract)
Multifocal fibrosclerosis (commonly affecting the orbits, thyroid gland, retroperitoneum, mediastinum, and other tissues and organs)
Inflammatory pseudotumor (affecting the orbits, lungs, kidneys, and other organs)
Mediastinal fibrosis
Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)
Periaortitis and periarteritis
Inflammatory aortic aneurysm
Idiopathic hypocomplementemic tubulointerstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits

(Stone et al, N Engl J Med 2012)

IgG4-RD (2)

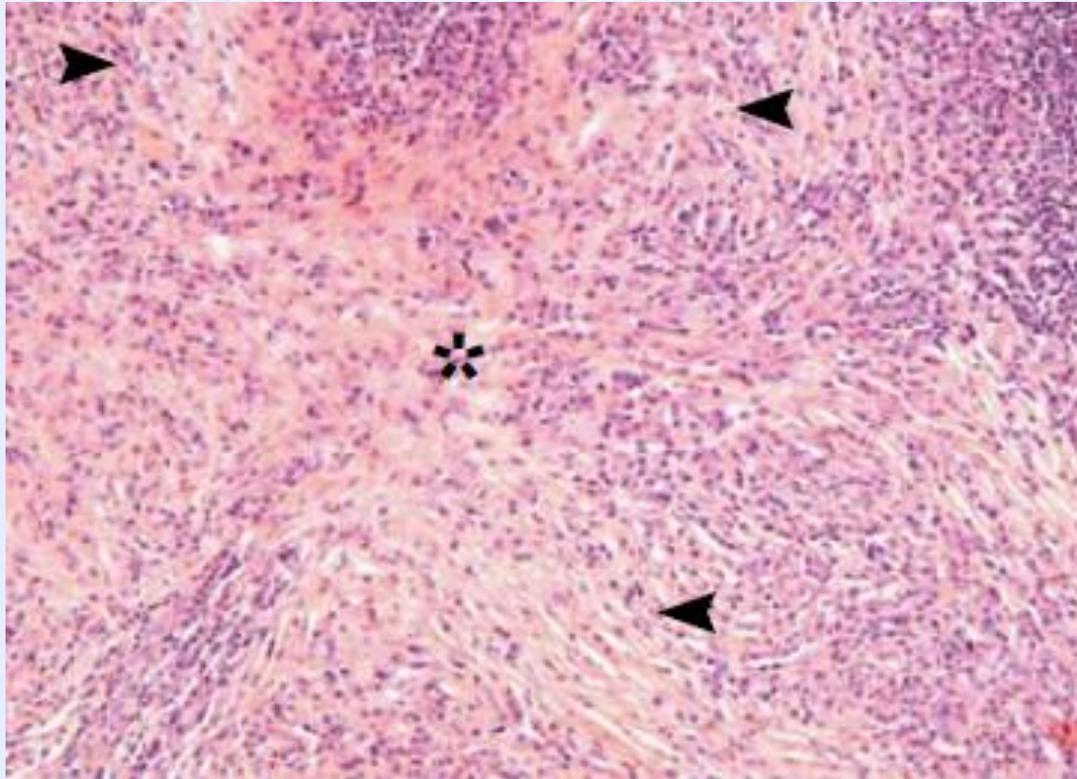
- **Nombre variable d'organes atteints (synchrone ou métachrone)**

- **Caractéristiques communes:**
 - **↑↑ IgG4 sériques (70%, parfois décalée)**
 - **Histologie:**
 - **Inflammation lympho (T- B) - plasmocytaire (+ eosino)**
 - **Phlébite oblitérante**
 - **« Storiform fibrosis »**
 - **Plasmocytes IgG4 +**
[> 10 (30?) cells/HPF avec IgG4/IgG > 50%]

- **Sensibilité aux corticoïdes (moindre si fibrose évoluée)**

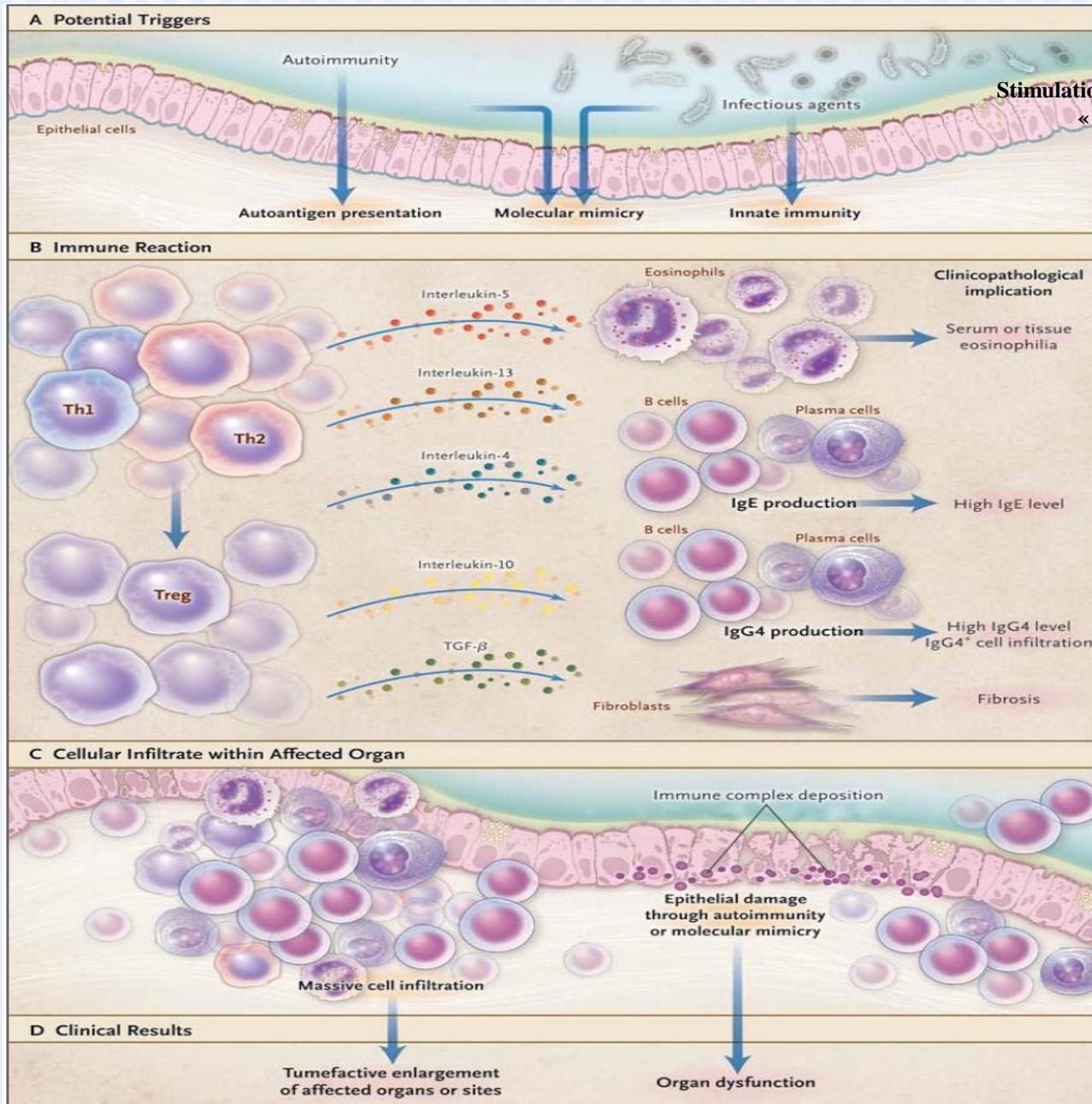
(Stone et al, N Engl J Med 2012)

« Storiform Fibrosis »



(Stone et al, N Engl J Med 2012)

IgG4-RD - Pathogénie



Stimulation antigénique chronique ?
« blue collar work »

Rôle précis des IgG4 ?

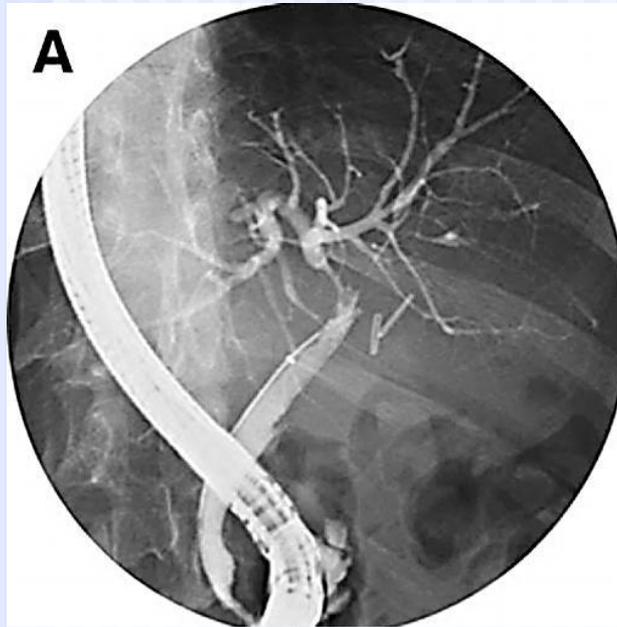
(Stone et al, N Engl J Med 2012)

« Définition » des Cholangites à IgG4

**Maladie sténosante des voies biliaires
caractérisée typiquement par :**

- **↑↑ IgG4 sériques (>1,4 G/L)**
- **Infiltration des voies biliaires par plasmocytes IgG4**
- **Touchant souvent les voies biliaires extra-hépatiques**
- **Souvent associée à une autre pathologie fibroinflammatoire (IgG4-RD, pancréatite auto-immune [PAI] de type I +++)**
- **Prévalence: non connue (15% des PAI I, Beaujon)**
- **Répondant aux corticoïdes**

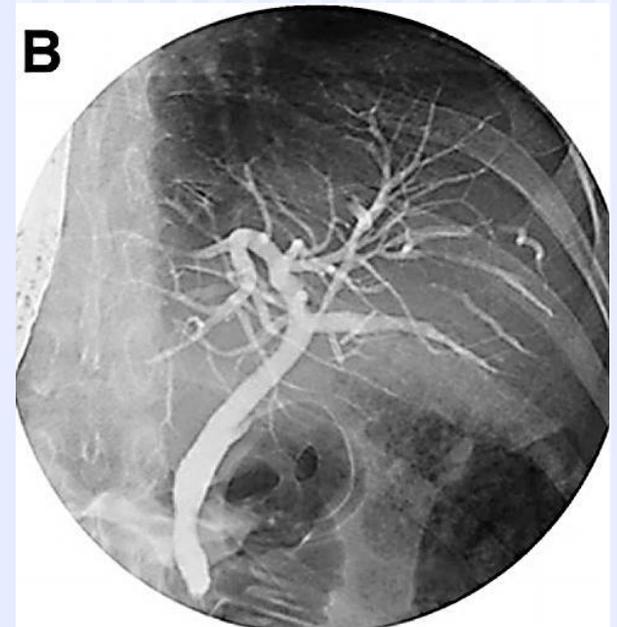
Cholangite à IgG4: Réponse aux Corticoïdes



Prednisone



12 semaines



(Ghazale et al, Gastroenterology 2008)

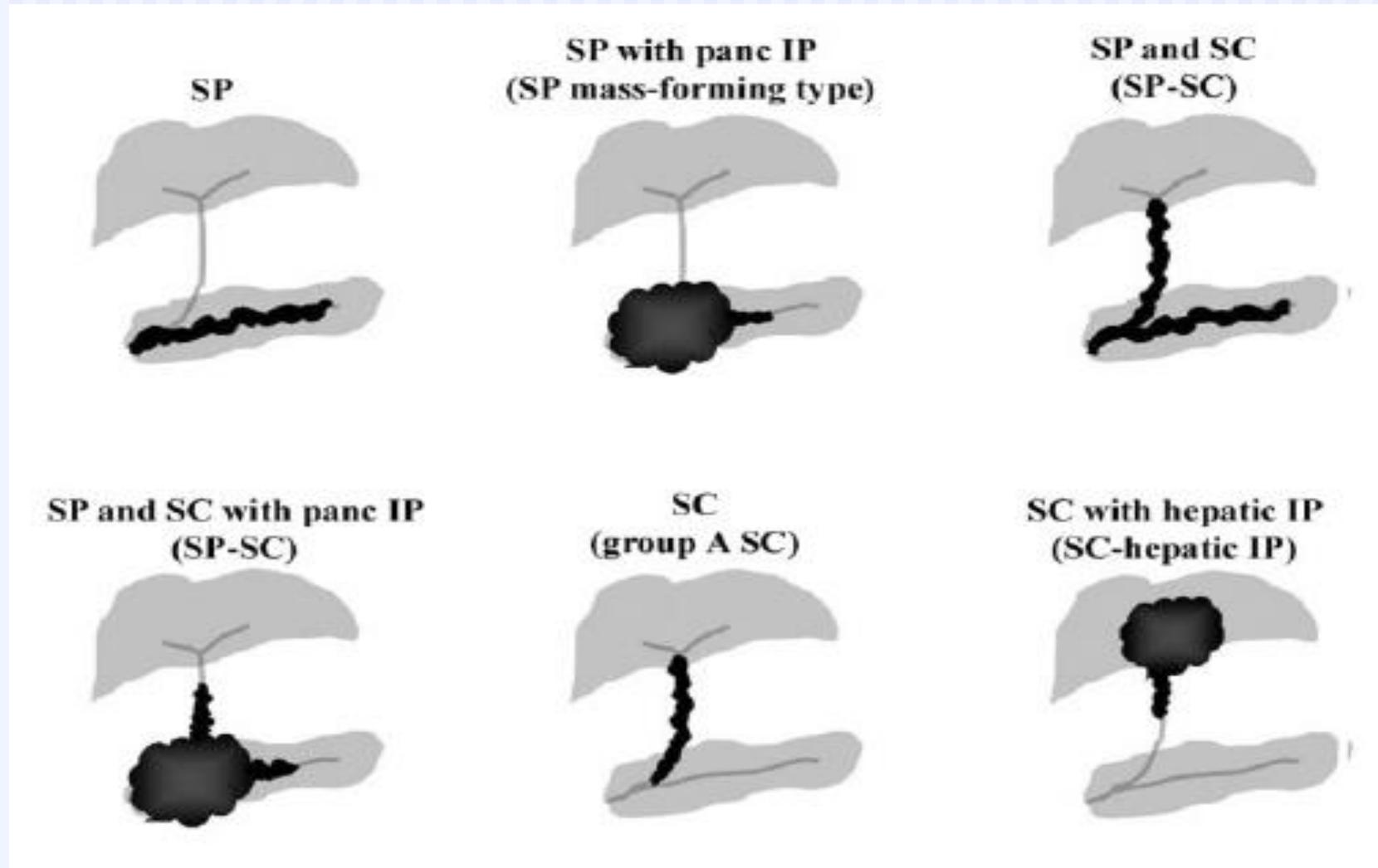
Cholangite à IgG4: Caractéristiques

	IAC
M:F	8:1
Age at diagnosis (years)	65 (jaundice ++)
Elevated serum IgG4	~70%
Associated with IBD	+
Associated pancreatic dis.	+++ (80% ?)
Associated cholangioK	- (mais CA 19-9 parfois ↑)
Other organ involvement	+++
Cholangiographic findings	Segmental and <u>distal</u> bile duct strictures

Épaississement circulaire et symétrique de la paroi biliaire

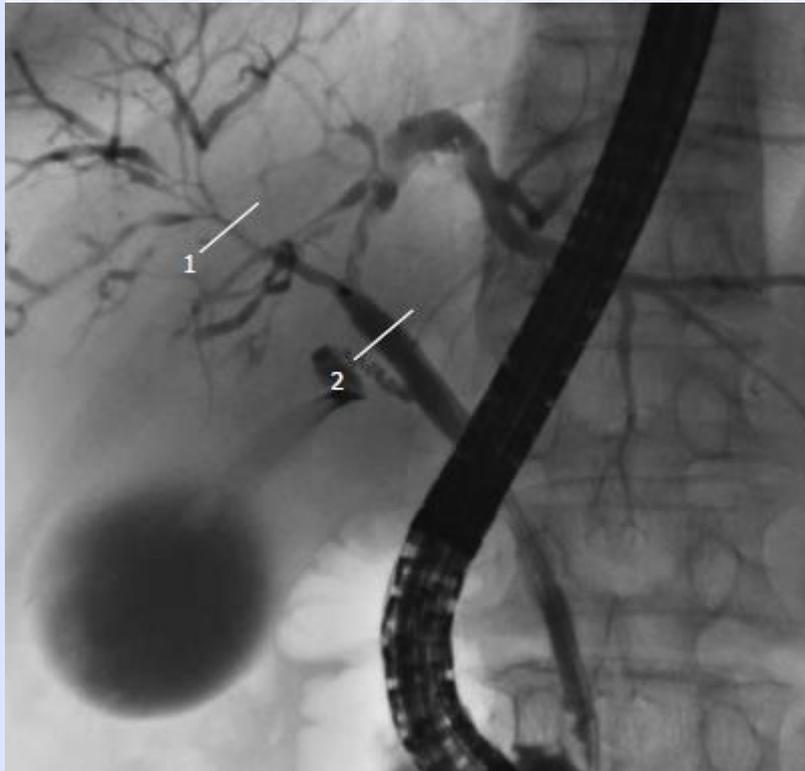
(Webster, EASL 2011)

Aspects des Voies Biliaires et Pancréatiques



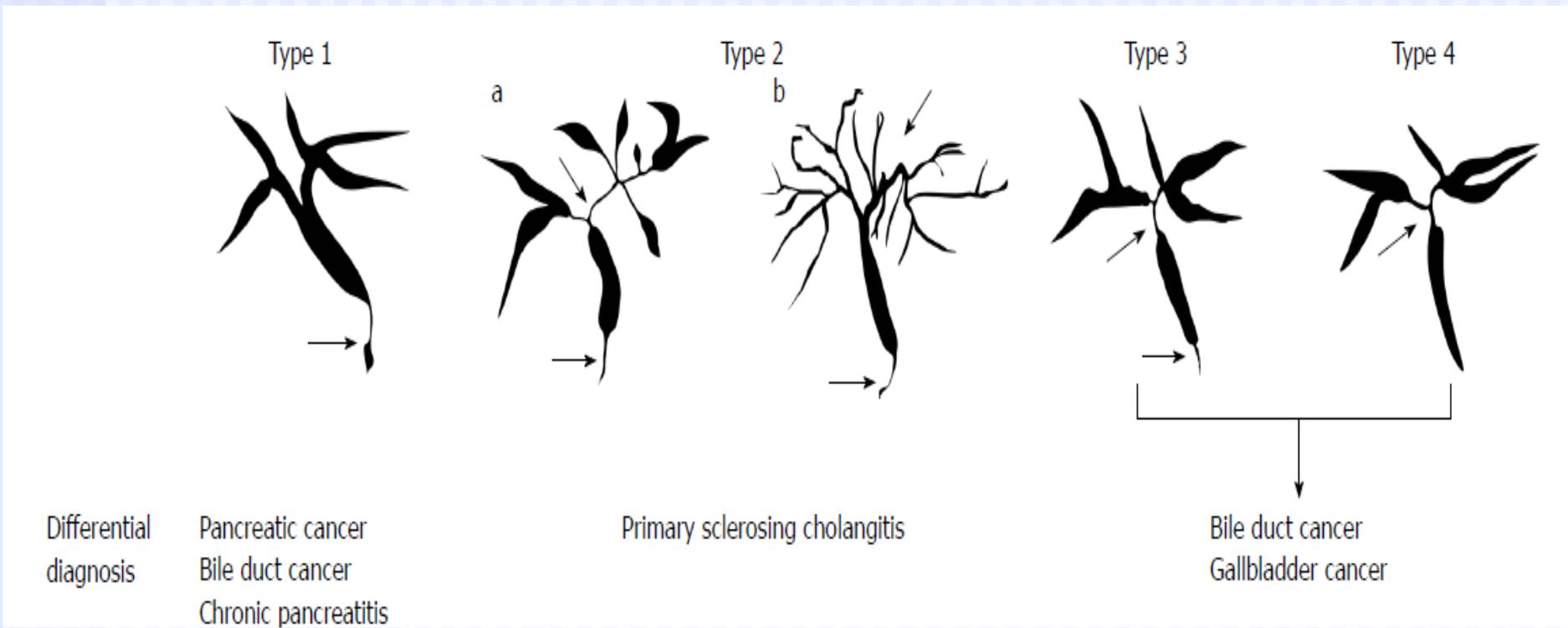
(Zen et al, Am J Surg Pathol 2004)

IAC: Aspects Cholangiographiques (1)



(Nakazawa et al, World J Gastroenterol 2013)

IAC: Aspects Cholangiographiques (2)

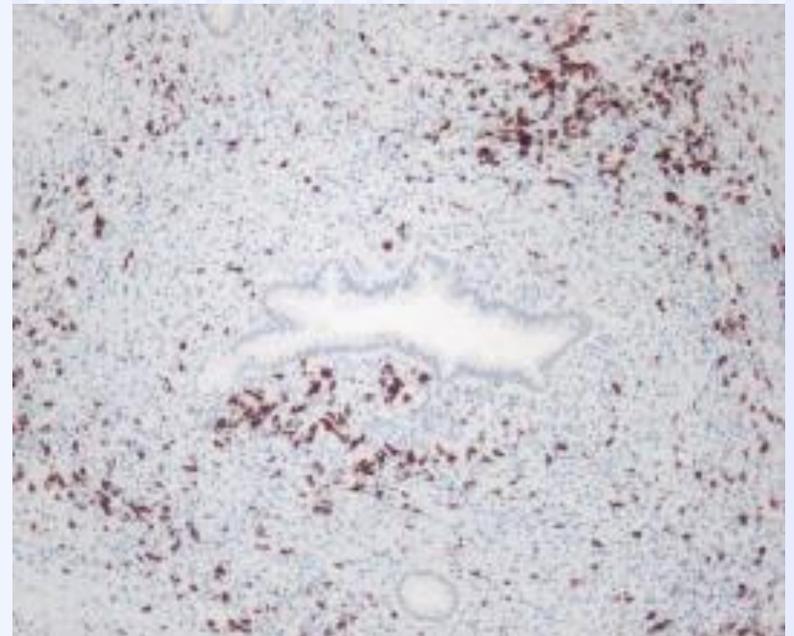
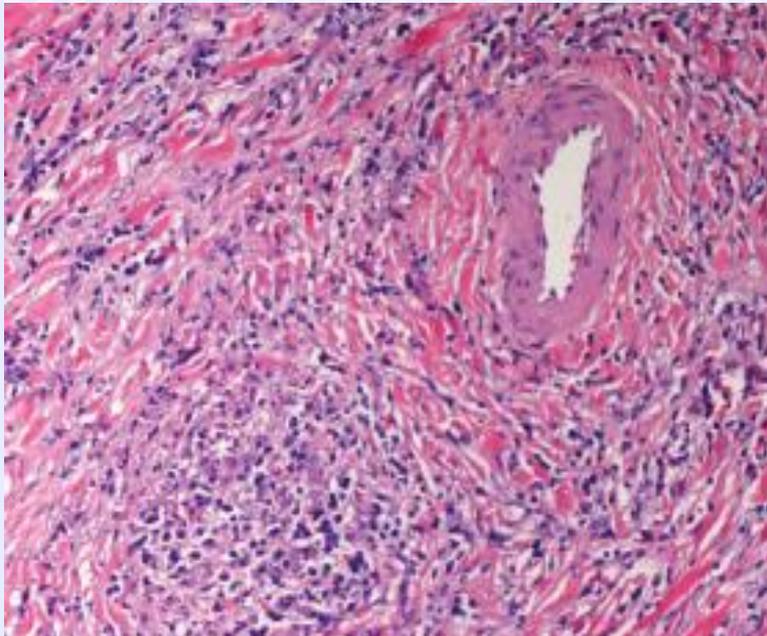


(Nakazawa et al, World J Gastroenterol 2013)

Bien regarder le pancréas (PAI ?)

Cholangite à IgG4 – Histologie (1)

- **Voies biliaires (résection) :**
 - **Inflammation lympho-plasmocytaire (+ eosino)**
 - **Phlébite oblitérante**
 - **« Storiform fibrosis »**
 - **Epithelium biliaire habituellement intact**
 - **Plasmocytes IgG4 +**



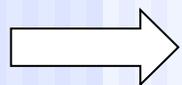
Cholangite à IgG4 – Histologie (2)

- **Biopsies endobiliaires: plasmocytes IgG4 (88% ?)**
(Ghazale et al, Gastroenterology 2008)
- **Biopsie hépatique:**
 - **Aspects variables, le plus souvent non spécifiques**
 - **Plasmocytes IgG4 (?) (fréquent au Japon)**
(Nishino et al, J Gastroenterol 2007)
- **Intérêt biopsie endoscopique de la (peri) papille (80% IgG4+ dans PAI)**
(Kamisawa et al, Gastrointest Endosc 2008)

Cholangite à IgG4 vs CSP

	PSC	IAC
M:F	2:1	8:1
Age at diagnosis (years)	25-45	65 (jaundice ++)
Associated with IBD	+++	+
Associated pancreatic dis.	+/-	+++
Associated cholangiocarcinoma	++	-
Other organ involvement	-	+++
Cholangiographic findings	Beading. Band-like strictures	Segmental and distal bile duct strictures
Elevated serum IgG4	7-15%	~70%
IgG4+ plasma cell infiltrate	+/-	++
Response to steroids	-	++

(Webster, EASL 2011)



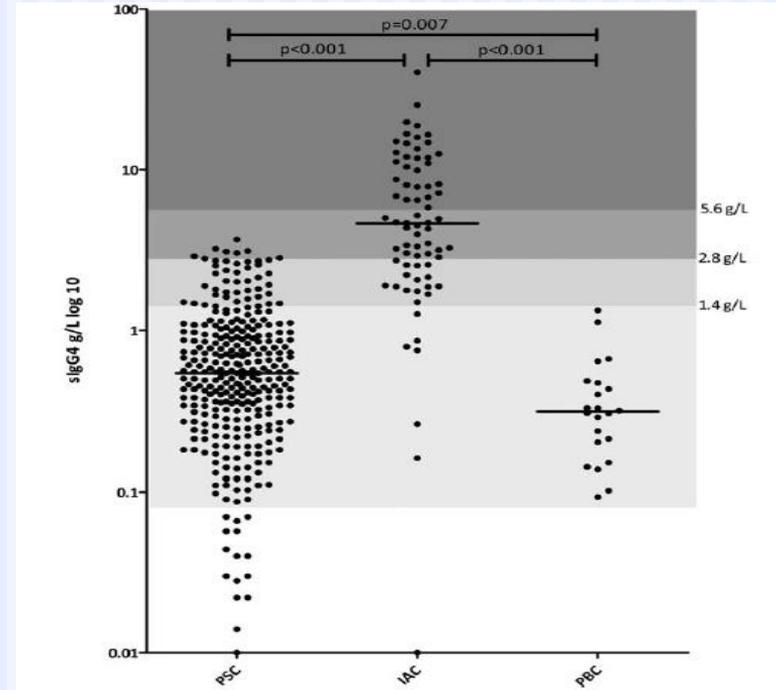
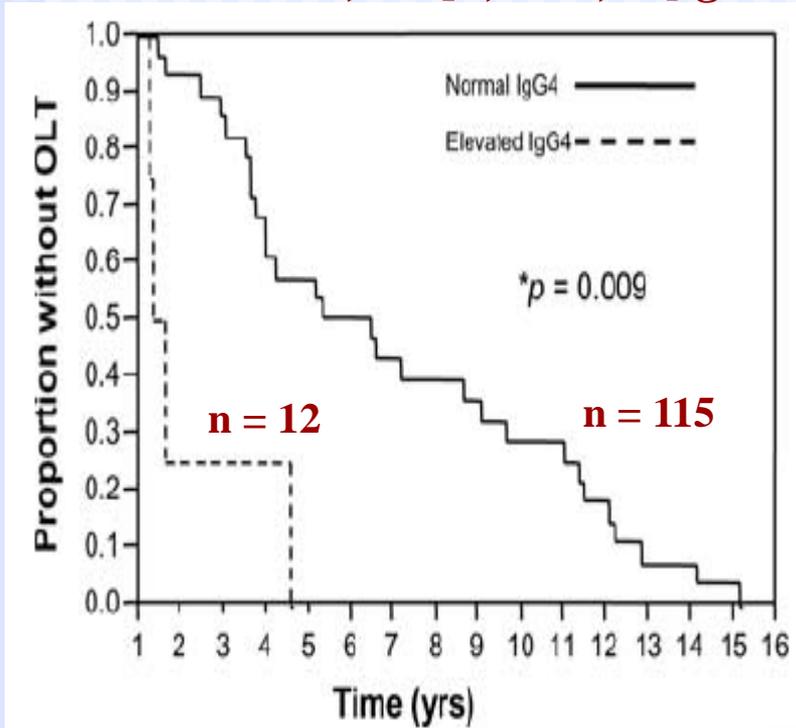
Dosage systématique IgG4 sériques au diagnostic de « CSP »

(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)

CSP « Classique » et IgG4 (1)

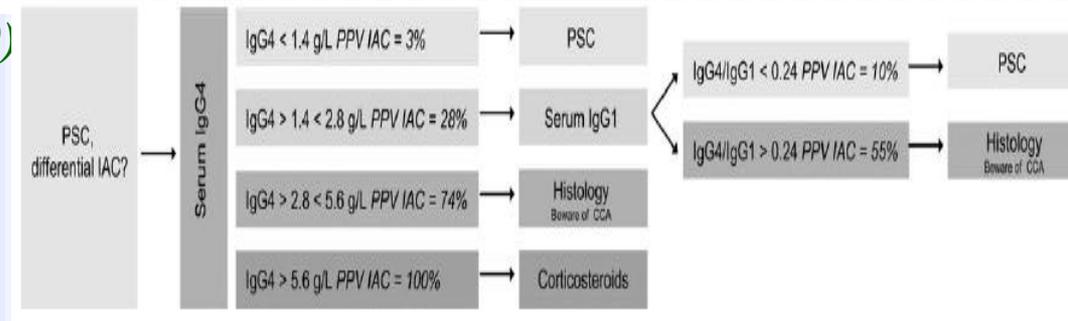
***IgG4 > 1,4 g/L,
médiane = 1,66 [1,45-3,73] g/L***

(Boonstra et al, Hepatology 2014)



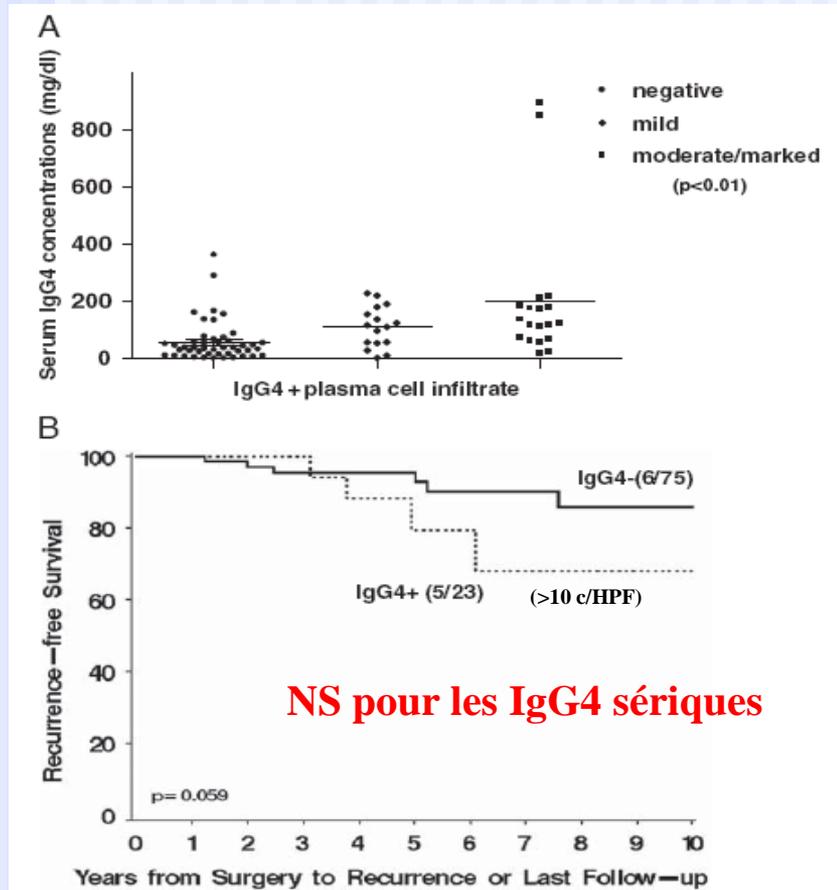
(Mendes et al, Am J Gastroenterol 2009)

IgG4 > N (1,04g/L): 27%
*(Alswat et al,
Am J Gastroenterol, 2012)*



CSP « Classique » et IgG4 (2)

Histologie du hile et des gros canaux de foies CSP explantés



(Zhang et al, Am J Surg Pathol 2010)

aucune phlébite oblitérante,
ni « storiform fibrosis »

⇒ Sous groupe CSP plus que vraie CS IgG4 ?

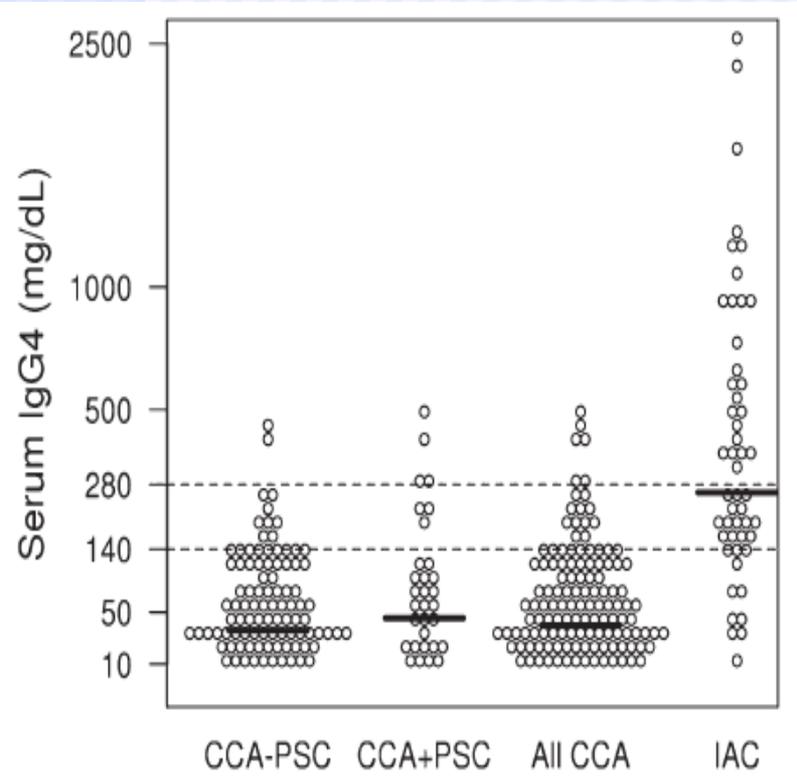
- 122 explants CSP:
 - IgG4 mild (10-29/HPF): 23%
 - IgG4 moderate (30-50/HPF): 9%
 - IgG4 marked (> 50/HPF): 16%
(foie périphérique: 0 %)
 - (g contrôle: 10% et « mild » only)

- « IgG4 marked »:
 - association avec sténose dominante et prothèse biliaire
 - mais **pas** d'association avec pronostic pre ou post-TH)

(Fischer et al, Int J Exp Pathol 2014)

Utility of Serum Immunoglobulin G4 in Distinguishing Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis from Cholangiocarcinoma

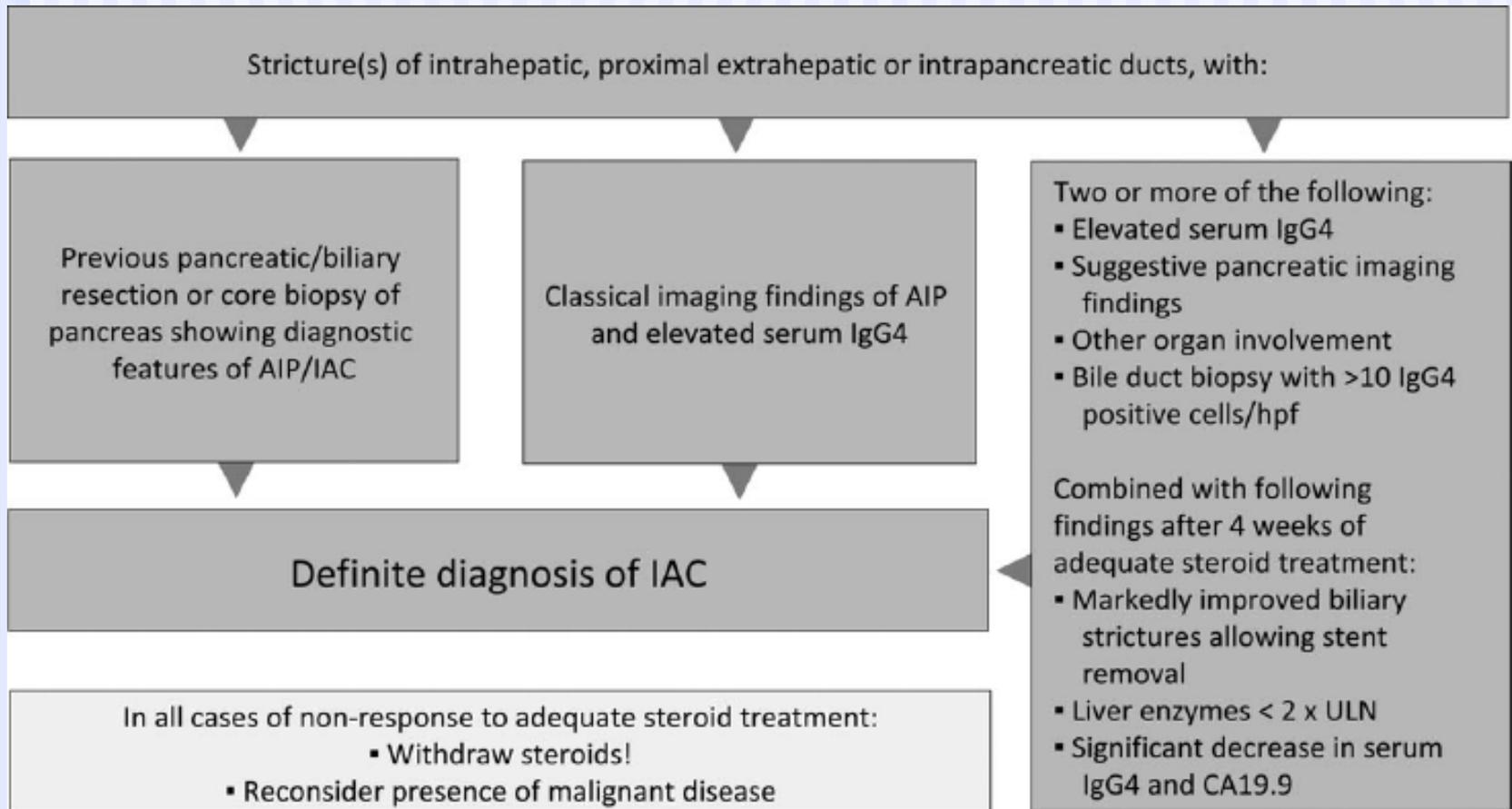
Hepatology 2011;54:940-948



Conclusion: Although elevated sIgG4 levels are characteristic of IAC, some patients with CCA, particularly with PSC, have elevated sIgG4 levels, including a small percentage with a more than a 2-fold increase in sIgG4. Therefore, sIgG4 elevation alone does not exclude the diagnosis of CCA. Depending on the prevalence of the two diagnoses, the use of a 2-fold cutoff for sIgG4 may not reliably distinguish IAC from CCA. At a cutoff of 4 times the upper limit of normal, sIgG4 is 100% specific for IAC. (HEPATOLOGY 2011;54:940-948)

En général: une élévation isolée des IgG4 ne fait pas un diagnostic de cholangite à IgG4...

Diagnostic IAC: Critères HISORt



. HISORt diagnostic criteria (*histology, imaging, serology, other organ involvement, and response to therapy*) for IgG4-associated

(Ghazale et al, Gastroenterology 2008)

Diagnostic IAC: Critères Japonais 2012

Diagnostic items

- (1) Biliary tract imaging reveals diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with the thickening of bile duct wall
- (2) Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dl)
- (3) Coexistence of autoimmune pancreatitis, IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis, or IgG4-related retroperitoneal fibrosis
- (4) Histopathological examination shows:
 - a. Marked lymphocytic and plasmacyte infiltration and fibrosis
 - b. Infiltration of IgG4-positive plasma cells: >10 IgG4-positive plasma cells/HPF
 - c. Storiform fibrosis
 - d. Obliterative phlebitis

Option: effectiveness of steroid therapy

A specialized facility, in which detailed examinations such as endoscopic biliary biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) can be administered, may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or biliary cancers have been ruled out.

Diagnosis

Definite diagnosis

- (1) + (3)
- (1) + (2) + (4) a, b
- (4) a, b, c
- (4) a, b, d

Probable diagnosis

- (1) + (2) + option

Possible diagnosis

- (1) + (2)

It is necessary to exclude PSC, malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers, and secondary sclerosing cholangitis caused by the diseases with obvious pathogenesis. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, a patient must not be treated with facile steroid therapy but should be referred to a specialized medical facility

Cholangite à IgG4 : Traitement – Evolution (1)

■ Traitement : corticoïdes +++

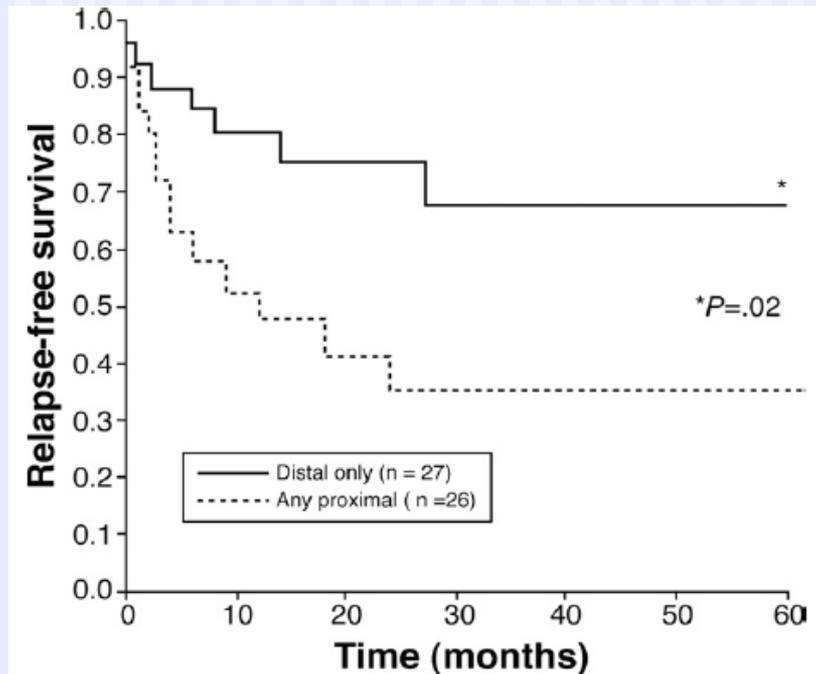
• Protocole mal codifié :

30-40 mg/j pendant 1 mois puis diminution sur 3 mois

• Retour à la (quasi) normale des voies biliaires

• Amélioration biologique

• Récidive fréquente ($\approx 50\%$) à l'arrêt du traitement:



*(Ghazale et al,
Gastroenterology 2008)*

▶ azathioprine (2-2,5 mg/kg/j)

ou

▶ stéroïdes (10 mg/j)

au long cours ?

Cholangite à IgG4 : Traitement – Evolution (2)

- **Résistance:**

- **Prothèse biliaire**

- **Rituximab ?**

- (Topazian et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2008)*

- **Pronostic à long terme : mal connu**

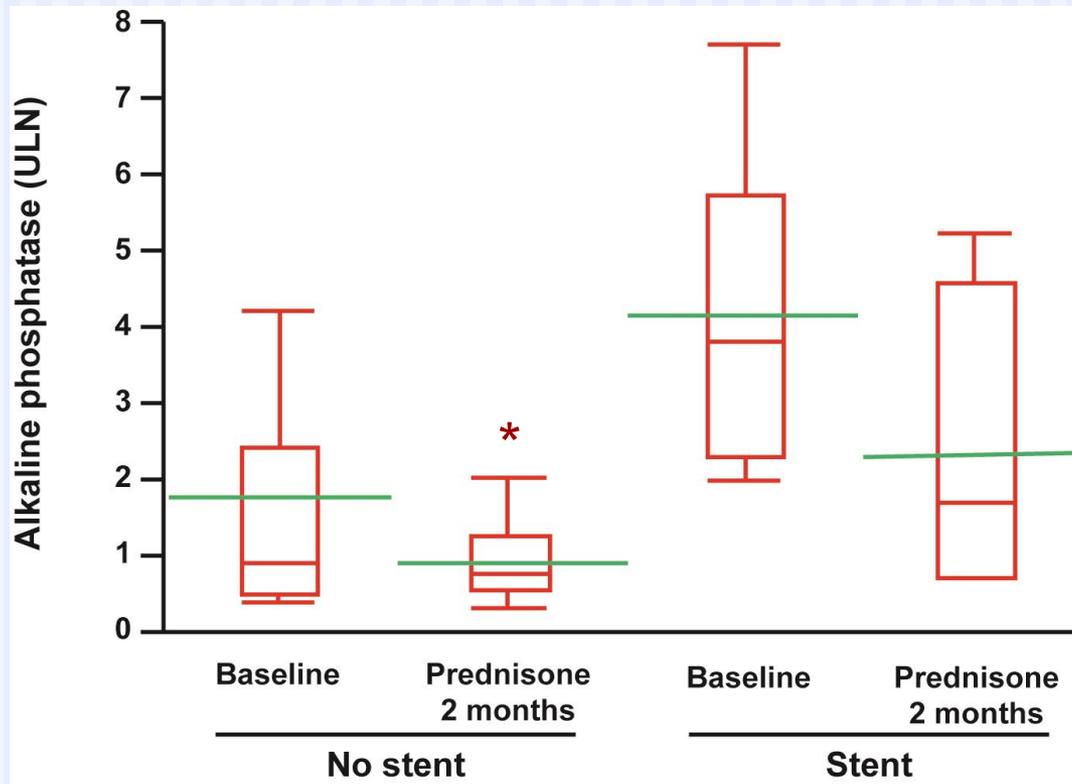
- **Amélioration spontanée possible**

- **Un seul cas décrit de cholangiocarcinome**

- (Dohara et al, World J Gastrointest Oncol 2013)*

CSP avec IgG4 élevées: Réponse aux Corticoïdes

Response to prednisone in PSC with IgG4 > 1.4 g/L (n=18)



(Björnsson et al, Am J ther 2011)

Cholangite à IgG4 - Conclusions

- **Encore beaucoup d'inconnues (et de pièges)**

- **En pratique, y penser :**
 - **Toujours: dosage systématique IgG4 sériques**
(AASLD Practice Guidelines, Hepatology 2010)
 - **Encore plus si: pathologie pancréatique, âge > 60 ans, ictère brutal, absence de MICI, diabète récent**

- **Traitement: corticoïdes (si arguments diagnostiques forts)**