

Difficultés Diagnostiques de La Pancréatite auto-immune Pseudotumorale : À Propos de deux cas

Norsaf Bibani*, Sami Karoui*, Faouzi Chebbi**, Meriem Serghini*, Kais Noura***, Jalel Boubaker*,
Emna Mnif***, Zouhair Ben Safta**, Azza Filali*.

(**) Service de Gastro-entérologie A. (***) Service de chirurgie générale A. (***) Service de radiologie. Hôpital la Rabta. Tunis
Université El Manar*

*N. Bibani, S. Karoui, F. Chebbi, M. Serghini, K. Noura, J. Boubaker,
E. Mnif, Z. Ben Safta, A. Filali.*

*N. Bibani, S. Karoui, F. Chebbi, M. Serghini, K. Noura, J. Boubaker,
E. Mnif, Z. Ben Safta, A. Filali.*

Difficultés Diagnostiques de La Pancréatite auto-immune
Pseudotumorale : À Propos de deux cas

Difficulty in diagnosing pseudotumoral autoimmune pancreatitis:
two original cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°12) : 945 - 949

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°12) : 945 - 949

R É S U M É

Prérequis : La pancréatite auto-immune (PAI), aujourd'hui mieux définie, est une affection dont le nombre de cas rapportés augmente. Le diagnostic de PAI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et surtout radiologiques. En imagerie, deux formes peuvent se voir : une forme diffuse par destruction des canaux et une forme pseudo tumorale qui peut provoquer des résections inadaptées.

But : Rapportons deux nouvelles observations de PAI dans sa forme pseudotumorale.

Observations : Nous rapportons deux observations de PAI dans sa forme pseudotumorale, ayant des présentations cliniques, des anomalies biologiques et un profil évolutif différents. Le diagnostic a été porté aisément dans un cas et en post opératoire dans un 2ème cas.

Conclusion : Nos deux observations soulignent la difficulté encore rencontrée dans le diagnostic positif de la PAI.

S U M M A R Y

Background : In recent years, autoimmune pancreatitis (AIP) has been increasingly recognized. The diagnosis of AIP is based on a series of clinical, biological and radiological criteria. In imaging, it may appear as two different forms: a diffuse form by destroying channels and pseudotumoral lesions that can cause inadequate resections.

Aim: To report two new cases of pseudotumoral autoimmune pancreatitis

Cases report: We report two cases of pseudotumoral autoimmune pancreatitis, with different clinical, biological and radiologic features. The diagnosis was established easily in one case and after surgery in a 2nd case.

Conclusion: Our two cases underline the difficulties still encountered in the diagnosis of AIP.

Mots-clés

Pancréatite auto-immune - Ig G4- biopsie pancréatique- corticoïdes

Key- words

Autoimmune pancreatitis- Ig G4- Pancreatic biopsy-steroids

La pancréatite auto-immune (PAI) est une forme de pancréatite chronique, définie par une inflammation de la glande pancréatique secondaire à un processus auto-immun, responsable d'une infiltration lymphoplasmocytaire associée à une fibrose du pancréas pouvant aboutir à une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine. Sa définition repose aujourd'hui sur l'association de critères diagnostiques biologiques, radiologiques et histologiques, observés chez des malades sans antécédent d'intoxication alcoolique, ni autre facteur prédisposant de pancréatite chronique et auquel peut s'ajouter la réponse à la corticothérapie [1]. La PAI est une maladie rare mais au cours de ces dix dernières années, le nombre de cas rapportés augmente très régulièrement en Asie comme en Occident. La PAI peut prendre différentes formes cliniques de la découverte radiologique fortuite à la poussée de pancréatite aiguë grave, être associée à des lésions de cholangite touchant les voies biliaires extra- ou intrahépatiques et survenir dans un contexte auto-immun intégrant d'autres pathologies auto-immunes [2]. Ce diagnostic encore parfois méconnu peut conduire à des résections chirurgicales permettant un diagnostic histologique, mais a posteriori non justifiées. Nous rapportons ici deux cas de PAI pseudotumorale, très différents par leur présentation clinique, radiologique, biologique et évolutive.

OBSERVATION 1

Une femme de 49 ans a été hospitalisée en 2006 pour exploration d'un ictère cutanéomuqueux évoluant depuis 20 jours d'installation progressive, évoluant d'un seul tenant associé à des urines foncées et des selles décolorées ainsi qu'un prurit généralisé. Notion de douleurs abdominales diffuses peu intenses. Le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et d'anorexie sans amaigrissement franc. Dans ses antécédents, la patiente a été opérée en 2001 d'un nodule thyroïdien bénin. L'examen objective un ictère cutanéomuqueux franc ainsi que des lésions de grattage. Au toucher rectal, le doigtier est souillé de selles décolorées. Le reste de l'examen est normal en particulier par de grosse vésicule ni d'hépatomégalie. La biologie note une cholestase ictérique avec une hyperbilirubinémie à 115 mg/l à prédominance conjuguée, les phosphatases alcalines (PAL) à 865 UI/L (soit 3N), des gammaglutamyl transférase (γ GT) à 425 UI/L (soit 8,5 N) et une hypocholestérolémie à 1,63 g/l. On note aussi une cytolysse modérée avec des ASAT à 194 UI/L et des ALAT à 375 UI/L. Par ailleurs, il n'existe pas d'anémie et l'électrophorèse des protéides est normale en dehors d'une discrète élévation des gammaglobulines à 14,2 g/l. L'échographie complétée par un scanner abdominal ont montré la présence d'une formation tissulaire hypodense de 25 à 30 mm de diamètre environ au dépend de la tête du pancréas, responsable d'une dilatation nette des voies biliaires intra (VBIH) et extra-hépatiques (VBEH) et une distension de la vésicule biliaire. Le canal de Wirsung est très discrètement dilaté avec un aspect scannographique normal du corps et de la queue du pancréas (figure 1). Il n'existe pas d'envahissement vasculaire ni d'adénopathies profondes. Le

diagnostic d'une tumeur de la tête du pancréas a été donc fortement suspecté. La laparotomie exploratrice a découvert un envahissement de la veine mésentérique supérieure. Une double dérivation a été donc réalisée.

Figure 1 : Coupe du scanner abdominal montrant une masse tissulaire de la tête du pancréas responsable d'une dilatation des voies biliaires et d'une discrète dilatation du Wirsung



Deux ans après l'intervention, l'évolution clinique a été marquée par la disparition de l'ictère avec persistance d'un état général conservé faisant ainsi remettre en doute le diagnostic de tumeur maligne. Une PAI a été fortement suspectée. Un bilan a été alors entrepris dans ce sens. Biologiquement, on note une cholestase anictérique avec une bilirubinémie totale à 7 mg/l, des PAL à 1166 UI/L (4,5N) et des γ GT à 406 UI/L (8N).

Le bilan immunologique (anticorps anti-nucléaires (AAN), anticorps anti-mitochondries (AAM), anticorps anti-muscle lisse (AML), anticorps anti-kératine) était négatif. Le facteur rhumatoïde était positif. Le taux des immunoglobulines G4 (Ig G4) était normal (0,405 g/l).

L'imagerie par résonnance magnétique abdominale a conclu à un aspect de cholangite avec une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques surtout du côté gauche avec présence de multiples sténoses régulières réalisant par endroit un aspect moniliforme. Il existe aussi une sténose au niveau de la convergence biliaire supérieure. Le pancréas est augmenté de taille dans sa portion corporeo-caudale et en hyposignal T1 avec dilatation du canal pancréatique principal (figure 2). La relecture à posteriori du scanner initial n'a pas montré de signe de cholangite.

Une ponction biopsie hépatique a montré des remaniements inflammatoires. Le diagnostic de pancréatite auto-immune associée à une cholangite a été retenu. La patiente a été mise sous corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/j pendant 2 mois puis dégression progressive. L'évolution a été marquée par une normalisation du bilan hépatique et une disparition de la masse au scanner de contrôle après un recul de 9 mois.

Figure 2 : Aspect à l'IRM du foie en pondération T2 montrant un aspect de cholangite : dilatation des voies biliaires intra-hépatiques surtout gauche avec de multiples sténoses régulières ainsi qu'une sténose au niveau de la convergence biliaire supérieure



OBSERVATION 2

Un homme de 72 ans, asthmatique sous traitement en inhalation, a été hospitalisé en décembre 2007 pour exploration de douleurs épigastriques continues sans irradiation particulière évoluant depuis 2 ans, sans altération franche de l'état général. L'examen physique objective une discrète sensibilité abdominale ainsi qu'un vitiligo diffus à tous le corps. A la biologie, on note une discrète élévation isolée des γ GT à 92UI/L (2N) et une discrète augmentation des gammaglobulines à 16,8 g/l. Le reste du bilan biologique est normal en particulier il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique ni d'anémie. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale était normale. L'échographie abdominale complétée par un scanner ont conclu à la présence d'une discrète dilatation des VBIH et de la voie biliaire principale (VBP) associée à une prise de contraste périphérique de sa portion rétro-pancréatique. La tête du pancréas est tuméfiée sans lésion focale ni dilatation du canal pancréatique principal (figure 3). L'écho-endoscopie a montré une augmentation de la tête du pancréas sans tumeur individualisable avec une dilatation du cholédoque à 11 mm. Le diagnostic de PAI a été suspecté. Le bilan immunologique était normal. Le dosage des Ig G4 a montré un taux supérieur à 1812mg/l (VN< 865 mg/l). L'imagerie par résonance magnétique a conclu à un aspect globuleux de la portion céphalique de la tête du pancréas sans anomalie de signal ou prise de contraste nodulaire associé à une prise de contraste annulaire de la VBP, sans dilatation des VBIH d'amont ni atrophie du pancréas corporéo-caudale (figure 4). Devant les données de l'examen clinique (ancienneté des symptômes et conservation de l'état général), l'élévation des Ig G4 et les données des examens radiologiques, le diagnostic d'une pancréatite auto-immune a été retenu. Devant l'âge et l'absence d'ictère, un traitement par corticoïdes n'a pas été instauré.

Après 2 ans de suivi, l'évolution était spontanément favorable avec disparition des douleurs et normalisation du bilan hépatique.

Figure 3 : Coupe du scanner abdominal montrant une tuméfaction de la tête du pancréas avec une discrète dilatation des voies biliaires sans dilatation du canal pancréatique principal

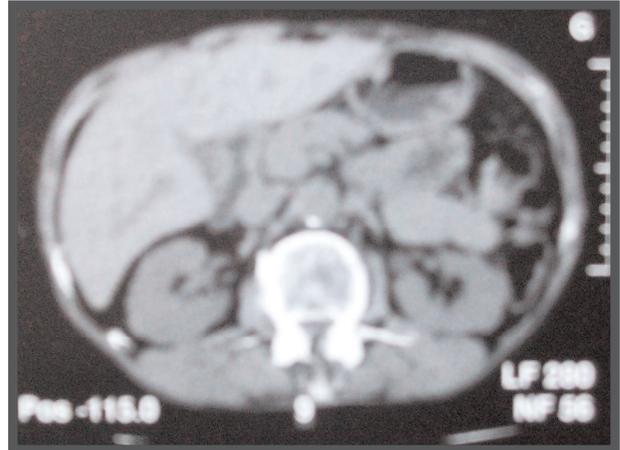
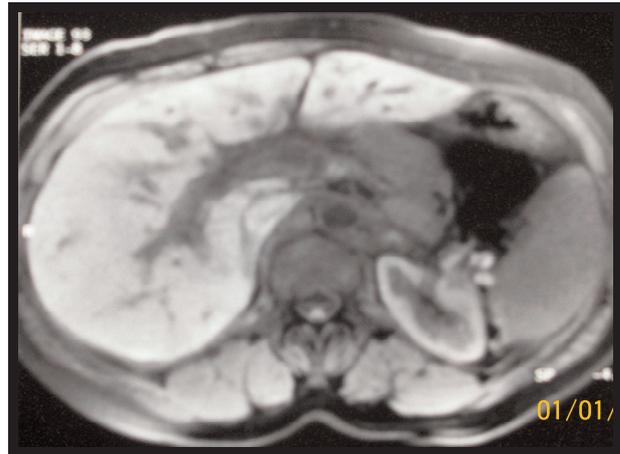


Figure 4 : Aspect à l'IRM du pancréas montrant un aspect globuleux de la tête du pancréas sans dilatation des voies biliaires et pancréatiques



DISCUSSION

La pancréatite auto-immune reste une maladie rare qui ne représenterait que moins de 2 % des cas de pancréatite chronique [3]. Après avoir éliminé les causes les plus fréquentes de pancréatite chronique, des stigmates d'auto-immunité sont cependant trouvés chez 40% des malades ayant une pancréatite chronique considérée comme idiopathique jusque-là [4]. La pancréatite auto-immune est plus fréquente chez les hommes. L'âge au premier symptôme est inconstant, allant en moyenne de 28 à près de 60 ans [4, 5]. La fréquence des

manifestations cliniques est extrêmement variée et non spécifique. Les douleurs sont fréquentes. Les pancréatites aiguës sont exceptionnelles dans les séries japonaises [5] alors qu'elles sont retrouvées dans 40% des cas dans une série française [4]. Un ictère cholestatique est présent dans 75 à 100% des séries japonaises [6] et dans 28% des cas dans une série française [4]. L'altération de l'état général est habituellement modérée ou absente.

Le diagnostic est important à poser puisqu'il existe un traitement efficace représenté par les corticoïdes, et surtout pour éviter une intervention chirurgicale inutile. En effet, dans notre 1ère observation le diagnostic a été posé en post-opératoire devant la conservation de l'état général et l'apparition d'une cholangite.

Le diagnostic de PAI est difficile, il repose essentiellement sur l'imagerie, mais aussi sur un faisceau d'arguments cliniques, sérologiques, anatomopathologiques et évolutifs.

Les données de la tomodensitométrie (TDM) et de la cholangiopancréato-IRM (CP-IRM) représentent des éléments fondamentaux pour le diagnostic positif de la PAI. Celle-ci peut prendre 2 formes en imagerie : une atteinte diffuse ou une forme pseudo-tumorale. La forme pseudo-tumorale est caractérisée par la présence d'une ou plusieurs masses intra-pancréatiques qui peuvent être confondues avec une tumeur maligne. Ceci peut aboutir à l'indication inappropriée d'une résection pancréatique, voire d'une chimiothérapie si une biopsie n'est pas réalisée. Le parenchyme pancréatique est généralement « délobulé » avec une hypertrophie parfois très importante. Il peut être entouré par un pseudo-anneau hypodense à la tomodensitométrie (TDM), hypointense en imagerie par résonance magnétique (IRM) pondéré en T2 due à l'infiltrat inflammatoire péripancréatique. La glande elle-même est hypointense en IRM pondérée en T1 avec une prise de contraste tardive que ce soit à la TDM ou à l'IRM [7]. La présence de calcifications et la survenue de pseudokystes sont très rares [4, 8]. L'imagerie canalaire est plus univoque montrant une raréfaction des canaux pancréatiques secondaires, un canal pancréatique principal anormalement fin et irrégulier avec des sténoses étagées sans dilatation. Cet aspect est comparable à celui des voies biliaires dans la cholangite sclérosante « arbre sec » connu sous le nom de « duct destructive chronic pancreatitis » [9,10]. La non-visualisation d'une longue portion du canal pancréatique sur une pancréato-IRM bien faite ainsi qu'un canal pancréatique non dilaté en amont des formations pseudotumorales ou de la sténose doivent faire évoquer une PAI et ainsi remettre en cause le diagnostic de tumeur maligne.

Sur le plan biologique, il existe fréquemment une hypergammaglobulinémie, avec une augmentation de la sous-classe des Ig G4 des complexes immuns avec une diminution significative de leurs concentrations sous traitement corticoïde [11]. Il a été montré qu'un taux supérieur à 140 mg/dl était associé à une excellente sensibilité et une excellente spécificité dans le diagnostic positif de la PAI. Chez nos malades, le taux d'Ig G4 a été élevé dans un cas et normal dans le 2ème cas mais la normalité du taux d'Ig G4 n'élimine pas le diagnostic de PAI [12]. La présence d'autoanticorps nombreux et variés a été décrite. Il s'agit du facteur rhumatoïde, des anticorps

antinucléaires, antilactoferrines et anti-anhydrase carboniques [5,13]. Les 2 derniers ne sont pas de pratique courante. La fréquence des auto-anticorps est variable dans la littérature allant de 8 à 75%. Leur positivité est indiscutablement un argument en faveur du diagnostic de pancréatite chronique auto-immune mais leur valeur prédictive négative est faible.

La pancréatite auto-immune peut être associée à d'autres atteintes extra-pancréatiques (tableau 1). Leur découverte représente un argument important pour le diagnostic positif de la PAI. La fréquence de cette association est diversement appréciée allant de 35% à 56% dans la littérature japonaise [5,6]. Elle peut être associée à des anomalies des voies biliaires à type de cholangite (sclérosante ou inflammatoire) ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (une maladie de Crohn ou une RCH) [14,15]. Des anomalies canalaire pancréatiques ont été décrites chez des malades atteints de syndrome de Gougerot-Sjogren, de thyroïdite, d'atteintes cutanées (pemphigoïde). Un diabète est présent près d'une fois sur deux. La pancréatite chronique auto-immune peut être aussi associée à une fibrose péritonéale [16, 17].

Tableau 1 : Atteintes extra pancréatiques associées à la pancréatite auto-immune

Appareil digestif

*biliaire (cholangite sclérosante/inflammatoire)

*maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, rectocolite)

Glandes salivaires (Gougerot-sjogren)

Thyroïdite

Cutanée (pemphigoïde, etc.)

Syndrome de Graves

Adénopathies cervicales ou intra-abdominales

Fibrose rétropéritonéale

Sténose veineuse ou artérielle péripancréatique

Diabète

Le problème essentiel est le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome pancréatique surtout dans sa forme pseudotumorale. La pancréatite chronique auto-immune reste une des causes les plus fréquentes de pancréatectomie inappropriée. La crainte du diagnostic de tumeur maligne explique que le diagnostic de pancréatite chronique auto-immune n'ait été fait, 3 fois sur 4 dans les séries publiées, qu'après résection pancréatique [3]. L'utilité d'une biopsie préopératoire a été suggérée par les auteurs japonais [18]. Elle se discute en cas de doute diagnostique avec un cancer ou en présence d'une infiltration diffuse du pancréas qui peut être causée par un adénocarcinome infiltrant (forme rare), un lymphome, un plasmocytome ou des métastases. Elle devrait permettre d'éviter une résection pancréatique inutile et inciter à proposer un test aux corticoïdes en première intention chez un malade symptomatique. La biopsie sous échographie ou peropératoire serait rentable 3 fois sur 4 [19]. Elle permettrait

d'abord d'éliminer raisonnablement un diagnostic de tumeur maligne mais aussi d'évoquer la pancréatite chronique auto-immune en présence de l'association d'une fibrose pancréatique, une atrophie des acini, une infiltration lymphoplasmocytaire périverneuse et surtout péricanalaire. L'infiltrat lymphocytaire est composé en majorité de lymphocytes T CD4+ HLA-DR+ [10, 13, 20]. L'efficacité du traitement par corticoïdes a été plusieurs fois rapportée et les auteurs japonais en font même un critère diagnostique de la pancréatite chronique auto-immune [3]. L'amélioration des symptômes survient en quelques jours. Même les anomalies morphologiques, y compris canalaire, sont susceptibles de régresser [21]. Une amélioration des lésions histologiques après traitement par corticoïdes a été également démontrée [22]. Une récurrence des symptômes peut être observée à l'arrêt du traitement, et certaines formes de pancréatite chronique auto-immune sont susceptibles d'être corticodépendantes, à l'instar des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, voire de nécessiter un traitement par immunosuppresseurs [23,24]. Les symptômes doivent guider l'indication thérapeutique. Nous avons utilisé de façon

empirique le même schéma de corticothérapie que celui utilisé au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (début de la corticothérapie à la dose de

1 mg/kg puis dégression progressive). La corticothérapie serait en fait rarement indiquée [3].

Par ailleurs, une amélioration spontanée des anomalies pancréatiques peut survenir en l'absence de tout traitement [3, 4, 20, 25]. Ainsi le traitement par corticoïdes ne doit être instauré qu'en cas de forme symptomatique, c'est pour cette raison que le 2ème patient n'a pas été traité.

CONCLUSION

La pancréatite auto-immune est une entité distincte de toutes les autres formes de pancréatite chronique. Nos deux observations illustrent différents aspects de la pancréatite auto-immune dans sa forme pseudo tumorale ainsi que les difficultés encore rencontrées dans son diagnostic. Ce dernier est important à poser puisqu'il existe un traitement efficace, les corticoïdes, et qu'on peut alors éviter une intervention chirurgicale en cas de doute avec un cancer du pancréas.

Références

- Finkelberg D.L., Sahani D., Deshpande V., Brugge W.R. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2670-76
- Dite P, Novotny I, Trna J, Sevcikova A. Autoimmune pancreatitis. *Best Prac Research Clin Gastroenterology* 2008; 22:131-43
- Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* 2002; 51:1-4.
- Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease ? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 903-9.
- Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol* 2001; 36: 293-302
- Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, et al. characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 260-3
- Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998 ; 170 :1323-7
- Nishimura T, Masaoka T, Suzuki H, Aiura K, Nagata H, Ishii H. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1005-10.
- Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with auto-immune pancreatitis. *Gastrointest endosc* 2002; 55: 494-9
- Ectors N, Maillet B, Aerts R, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 263-8
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L et al. Antibodies to carbonic anhydrase and Ig G4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 703-709.
- Okasaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Auto-immune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81
- Epstein O, Chapman RW, Lake- Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1982; 83:1177-82
- Barthet M, Hastier P, Bernard JP, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 199-201.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Extrapaneatic lesions in auto-immune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 904-7.
- Ohara H, Nakazawa T, Sano H, et al. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 232-7.
- Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest endosc* 2005; 61: 467-72.
- Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchow Arch* 2004; 445: 552-63.
- Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2788-94.
- Kamisawa T, Egawa M, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Morphological changes after steroid therapy in autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:1154-8.
- Saito T, Tanaka S, Yoshida H, et al. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. *Pancreatol* 2002; 2: 550-6.
- Pyun DK, Choi WB, Kim MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis relapsing despite the maintenance dose of steroid. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 163-7.
- Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa M, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2005; 5: 234-8 (discussion 238-40).
- Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Zmre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5: 300-3.