

# Une infection à parvovirus B19 mimant une maladie auto-inflammatoire

**Khalsi. F, Chichti. A, Trabelsi. I, Ben Romdhane. M, Belhadj. I,  
Hammouda. S, Tinsa. F, Boussetta. K**

<sup>(1)</sup> Service de Médecine Infantile B, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis

<sup>(2)</sup> Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar

## RÉSUMÉ

L'infection à parvovirus B19 peut revêtir plusieurs aspects. Bien que banale dans la majorité des cas, elle peut être grave même chez les sujets immunocompétents de par le syndrome inflammatoire biologique, les signes rhumatologiques bruyants et le syndrome d'activation macrophagique. Ces manifestations ont été inaugurales chez une fille de 7 ans sans antécédents pathologiques. L'évolution s'est rapidement compliquée d'un Syndrome d'activation macrophagique clinique et biologique. La PCR dans le sang était positive au parvovirus B19.

**Mots clés :** Fièvre prolongée, Parvovirus B19, Syndrome d'activation macrophagique, polyarthralgies.

## ABSTRACT

Parvovirus B19 (B19V) is a single-stranded DNA virus of the family Parvoviridae and genus Erythrovirus. Although the symptoms are often benign, some children may present severe forms. Our patient presented with prolonged fever, Macrophage activation syndrome and polyarthralgia. Parvovirus B19 DNA was isolated at serum PCR test.

**Key words :** prolonged fever, Parvovirus B19, Macrophage activation syndrome, polyarthralgia

**INTRODUCTION :** L'infection à Parvovirus B19 est souvent asymptomatique chez les personnes immunocompétentes. Elle est potentiellement grave chez les sujets immunodéprimés et ceux atteints d'anémie hémolytique chronique. Cependant, elle peut mimer une véritable maladie inflammatoire systémique avec un syndrome d'activation macrophagique, ce qui rend le diagnostic difficile. Nous allons illustrer ces manifestations atypiques à travers cette observation pédiatrique.

**OBSERVATION :** TB, originaire de Makther, fille âgée de 7 ans, a été hospitalisée pour fièvre prolongée et rachialgies. Elle était issue d'un mariage consanguin du 1er degré. Elle était correctement vaccinée et n'avait pas d'antécédents pathologiques particuliers personnels ni familiaux. L'histoire de sa maladie remontait à 12 jours avant son admission, marquée par une fièvre quotidienne surtout vespérale à 39 – 40 °C associée à des frissons, des sueurs, des rachialgies (lombalgies et cervicalgies) et des gonalgies, le tout

évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. Un traitement symptomatique à base d'antipyrétiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a été prescrit mais sans amélioration. L'examen à l'admission a montré : une température chiffrée à 40,3°C bien tolérée, une trophicité normale et des adénopathies cervicales et inguinales infra-centimétriques. L'examen abdominal n'a pas montré d'hépatosplénomégalie ni de masse palpable. L'examen cutané n'a pas montré de purpura ni de lésions surinfectées. Elle avait un torticolis droit. L'examen du rachis n'a pas montré de déformation rachidienne ni de gibbosité. Le rachis était souple avec un indice de Schöber normal à 10 +3 cm. La palpation des épineuses lombaires et de l'articulation sacro-iliaque était douloureuse avec perte de la lordose lombaire. L'examen des articulations périphériques était normal : pas de douleur à la mobilisation et pas de signes inflammatoires locaux. Enfin, l'examen des urines à la bandelette était normal.

Corresponding Author :

**Dr Fatma khalsi**

**Email:** Khalsif@gmail.com

Le bilan paraclinique initial a montré une hyperleucocytose à  $18140 \text{ mm}^{-3}$  à prédominance PNN  $14880 \text{ mm}^{-3}$  ; une anémie normochrome normocytaire arégénérative à  $10,3 \text{ g.dL}^{-1}$  avec un TCD négatif ; un syndrome inflammatoire franc avec VS à  $122 \text{ mm}$  et CRP à  $151 \text{ mg.L}^{-1}$  ; le bilan hépatique et rénal étaient normaux. La radiographie du thorax était normale ; une IRM rachidienne a été pratiquée montrant une anomalie de signal nodulaire du coin supéro-antérieur de C6 évoquant une spondylite infectieuse compte tenu du tableau clinique. La scintigraphie osseuse était normale.

La prise en charge initiale a donc consisté en une antibiothérapie par céfotaxime ( $100 \text{ mg/kg/j}$ ) et fosfomycine ( $200 \text{ mg/kg/j}$ ) visant une spondylite à *Staphylococcus aureus* associée à un traitement antalgique et antipyrétique par paracétamol.

L'évolution a été marquée par la disparition des rachialgies au bout de 4 jours d'hospitalisation avec persistance de la fièvre et du syndrome inflammatoire biologique. La patiente se plaignait, en outre, de douleurs osseuses migratrices fémorales et costales avec gonalgies et douleurs abdominales rapidement résolutive. Les hémocultures initiales étaient négatives y compris sur milieu de Sabouraud.

Le bilan étiologique a été poursuivi en vue d'éliminer :

- Une hémopathie maligne : Frottis sanguin (PNN à granulations toxiques, discrète myélémie, pas de blastes) ; myélogramme (normal, pas d'images d'hémophagocytose) ; bilan de lyse tumorale négatif.

- Une hémoglobinopathie : électrophorèse de l'Hémoglobine normale.

- Un syndrome d'activation macrophagique : bilan normal mise à part une ferritinémie à  $1272 \text{ ng.mL}^{-1}$ .

- Une tuberculose ostéo-articulaire IDR à la tuberculine négative ; recherche de BK dans les crachats négative ; dosage du quantiféron normal.

- Une brucellose : sérologie de Wright et test au Rose Bengale négatifs.

- Une fièvre typhoïde : sérologie Widal négative.

- Une rickettsiose : sérodiagnostic négatif.

- Une maladie de Lyme : sérologie négative.

- Une yersiniose : sérologie négative.

- Une endocardite infectieuse : Echographie cardiaque normale.

- Une cause parasitaire : PCR leishmaniose négative, Goutte épaisse négative.

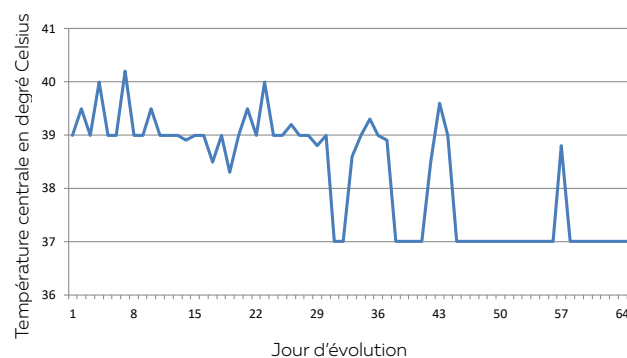
- Une infection virale : sérologies Parvovirus B19, hépatite A, hépatite C et HIV négatives ; sérologie hépatite B : profil d'un sujet vacciné ; sérologie EBV : IgM négatives, IgG anti EBNA et anti VCA positives (infection ancienne).

La sérologie HSV était positive avec IgM et IgG positives. Devant l'apparition d'une lymphopénie à  $1120 \text{ mm}^{-3}$ , un traitement par Aciclovir a été

justifié et arrêté devant une PCR négative.

Un déficit immunitaire sous-jacent a été éliminé (immunité cellulaire et humorale normale, test au NBT négatif). Une auto-immunité a été écartée (AAN, Anticorps anti DNA natif et facteur rhumatoïde négatifs).

L'évolution a été marquée par l'apparition d'adénomégalies inguinales de  $1,5 \text{ cm}$  dont la biopsie a révélé le caractère réactionnel. Une échographie abdominale a montré une splénomégalie (d'apparition secondaire, absente au début) homogène, sans collection profonde ni masse abdominales. La patiente a présenté en tout six poussées fébriles, sans périodicité, avec des périodes d'apyrexie variables (figure 1).



La patiente a finalement été mise sortante, après six semaines, sans plaintes fonctionnelles et avec une CRP négative.

Réhospitalisée 9 jours plus tard dans un tableau de polyarthrite fébrile. La splénomégalie a régressé. Le bilan inflammatoire a montré une CRP à  $96 \text{ mg.L}^{-1}$ , une VS à  $87 \text{ mm}$  et une ferritinémie à  $340 \text{ ng.mL}^{-1}$ . L'IRM corps entier a montré de multiples arthrites. La patiente a alors été mise sous indométacine devant la suspicion d'une origine inflammatoire, ce traitement a été arrêté 4 jours après devant l'apparition d'une néphropathie glomérulaire avec hématurie sans altération de la fonction rénale. L'échographie rénale était normale ainsi que le dosage du C3 et du C4. Une échographie cardiaque a montré un décollement péricardique de  $7 \text{ mm}$ .

Une fièvre récurrente a été évoquée notamment un TRAPS (fièvre récurrente sans périodicité), la patiente a été mise sous prednisone per os et colchicine. Un bilan d'auto-immunité a été refait et revenu négatif (ANN, ANCA, anti-transglutaminase, anti-surrénale). Une fibroscopie digestive basse a éliminé une colite inflammatoire. Le dosage des IgD était normal écartant un déficit en mévalonate kinase.

A J 25 de prise en charge, la patiente développe une éruption cutanée morbilliforme avec un syndrome d'activation macrophagique avec HSMG, bicytopenie, cytolysé hépatique, LDH élevées, hypertriglycéridémie à  $4,9 \text{ mmol.L}^{-1}$  et une ferritinémie à  $92783 \text{ ng.mL}^{-1}$ . Un traitement par boli de prednisolone à  $30 \text{ mg/kg/j}$ , ciclosporine

IV à 5 mg/kg/j et veïnoglobulines a été instauré. L'évolution a été favorable avec diminution de la ferritinémie et normalisation de l'hémogramme. Le bilan étiologique a été refait pour éliminer une cause virale. La PCR parvovirus B19 était élevée à 486104 UI/mL avec sérologie positive (IgM et IgG). Le diagnostic ainsi retenu était une infection à parvovirus B19 compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique. La PCR parvo B19 de contrôle était à 114808 UI/mL.

La patiente a été gardée sous prednisone à 2 mg/kg/j et ciclosporine. L'évolution ultérieure était favorable à la dégression puis l'arrêt de la prednisone après 3 mois avec apyrexie et normalisation de tous les paramètres biologiques. La ciclosporine a été maintenue pendant 6 mois. La patiente est asymptomatique avec un recul actuel de 4 ans.

## DISCUSSION :

Le parvovirus B 19 est un virus ubiquitaire dont la transmission se fait par voie respiratoire, sous formes d'épidémies en fin d'hiver et en début de printemps. Elle est souvent asymptomatique chez le sujet immunocompétent. Quand elle est parlante, l'infection donne un mégalythème épidémique chez l'enfant et une polyarthrite chez l'adulte (1). D'autres manifestations ont été décrites : atteinte cardiaque (myocardiopathie dilatée, hypertension artérielle pulmonaire), neurologique (méningo-encéphalite, syndrome de Guillain-Barré), hépatique (cytolysse et cholestase), hématologique (Anémie, pancytopenie ou syndrome d'activation macrophagique) et une vascularite (1 - 3).

Une atteinte articulaire, plus fréquente chez la jeune femme, est présente dans 10% des cas chez l'enfant (4). Elle survient sous formes polyarthrites peu sévères, bilatérales et symétriques d'installation brutale. Elle atteint aussi bien les petites articulations que les grosses. Dans cette observation, l'atteinte rachidienne était au premier plan, mimant au début une spondylite infectieuse, puis une spondylarthrite ankylosante justifiant un traitement par corticoïdes. L'atteinte articulaire est spontanément résolutive, mais des récurrences sont possibles comme ce qui a été rapporté chez notre patiente. Elle peut être associée à une positivité des facteurs rhumatoïdes, ce qui rend la distinction entre une arthrite inflammatoire chronique et une infection par parvovirus B19 difficile (5,6).

Le parvovirus B 19 a également été incriminé dans le déclenchement d'arthrites inflammatoires chroniques chez les enfants, et ce, même en l'absence de facteur rhumatoïde ni d'anticorps anti-nucléaires (7). Notre patiente n'a pas refait d'autres épisodes d'arthrites ou d'arthralgies. Les auto-anticorps étaient négatifs ( FR, AAN, Anti-phospholipides).

Une infection à Parvovirus B 19 peut entraîner un

syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant. En effet, dans une étude chinoise de 2015, 22% des enfants souffrant de SAM était infectés par le parvovirus B 19 contre seulement 3% chez les enfants indemnes de SAM. En tout, onze cas pédiatriques de SAM associé à une infection à parvovirus B 19 ont été décrits de 1990 à 2020 (Tableau 1) (9-19).

**Tableau 1 :** Cas pédiatriques de syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à parvovirus B 19.

N°cas	Sexe	Age (an)	Antécédents	Traitement	Evolution	Référence
1	M	12	-	CGR, CP, Splénectomie	Favorable	Borushoff et al. (19)
2	F	8	shérocytose héréditaire	CGR, CP	CIVD Favorable	Hermann et al. (16)
3	M	10	-	-	Favorable	Kaya et al. (18)
4	F	17	shérocytose héréditaire	CGR, IgIV	Favorable	Yimaz et al. (15)
5	M	2	XLP	IgIV Etoposide ciclosporine, corticoïdes	Sepsis décès	Bird et al. (14)
6	M	3	LLB sous chmio.	IgIV, Corticoïdes	Favorable	Matsubara et al. (17)
7	M	16	-	-	Favorable	Sood et al. (13)
8	F	9	LLB	Chimio.	Favorable	Moritake et al. (11)
9	M	2 mois	-	IgIV, CGR, CP	IDécès DMV	Kishore et al. (12)
10	M	17 mois	Griscelli	CGR	Favorable	Verma et al. (10)
11	M	12	Déficit en G6PD	-	Favorable	Zeckanovic et al. (9)

L'évolution était favorable dans 9 cas. Seulement trois patients ont nécessité un traitement immunosuppresseur comme le cas de notre patiente. Quatre patients n'avaient aucun antécédent d'anémie chronique ni de pathologie prédisposant à un SAM primitif.

Enfin, le diagnostic positif de parvovirus B 19 se fait par la sérologie, mais surtout la PCR. Chez notre patiente, le diagnostic aurait pu être fait par PCR lorsque la sérologie était négative au début de la symptomatologie. En effet, celle-ci se positive avant la détection des IgM (20).

## CONCLUSION :

L'infection à parvovirus B19 peut revêtir plusieurs aspects. Bien que banale dans la majorité des cas, elle peut être grave même chez les sujets immunocompétents de par le syndrome inflammatoire biologique, les signes rhumatologiques bruyants et le syndrome d'activation macrophagique. La PCR dans le sang doit être indiquée devant toute suspicion diagnostique.

## REFERENCES

- [1] F. Morinet, N. Aladjidi, S. Pillet. Parvovirus B19. *Encycl Med Chir*
- [2] S. Pillet, B. Fouilloux, E. Botelho-Nevers. Parvovirus B19. *Encycl Med Chir*
- [3] Kerr JR. A review of blood diseases and cytopenias associated with human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol* 2015;25:224–40.
- [4] Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, Higgs JB. Parvovirus arthropathy outbreak in southwestern United States. *J Rheumatol* 2000;27:2444–8
- [5] Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol* 2016;69:279–91
- [6] Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Kontotasios K, Doumas S, Zamboulis C. Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: activation of an aberrant pathway? *Eur J Intern Med* 2008;19:314–8
- [7] Different patterns of disease manifestations of parvovirus B19-associated reactive juvenile arthritis and the induction of antiphospholipid-antibodies
- [8] Clinical features of childhood hemophagocytic syndrome and its association with human parvovirus B19 infection. Wang YC, Liu DJ, Ma LN, Liu MJ, Sheng GY, Zhao XM. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015 Jan;17(1):26–30. Chinese
- [9] Parvovirus B19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Patient With Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency. Zečkanović A, Perovnik M, Jazbec J, Petrovec M, Pokorn M, Kavčič M. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Nov;40(8):e550–e552.
- [10] Severe anemia due to parvovirus B19 in a silver haired boy. Verma N, Kumar A, Kushwaha R. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016 Jan–Mar;59(1):110–2.
- [11] Moritake H, Kamimura S, Nunoi H, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a Japanese retrospective study by the Kyushu–Yamaguchi Children’s Cancer Study Group. *International Journal of Hematology* 2014; 100(1): 70–8.
- [12] Kishore J, Kishore D. Fatal missed case of hemophagocytic lymphohistiocytosis coinfecting with parvovirus B19 and Epstein–Barr virus in an infant: test hyperferritinaemia early. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2014; 32(2): 181–3.
- [13] Sood N, Yadav P. Hemophagocytic syndrome associated with concomitant *Klebsiella* and Parvovirus B-19 infection. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2012; 55(1): 124–5.
- [14] Bird JA, McClain KL, Rosenblatt HM, Abramson SL, Hanson IC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with x-linked lymphoproliferative disease. *Allergy and Asthma Proceedings* 2009;30(4): 458–62
- [15] Yilmaz S, Oren H, Demircioğlu F, Firinci F, Korkmaz A, Irken G. Parvovirus B19: a cause for aplastic crisis and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2006; 47(6): 861.
- [16] Parvovirus B19 associated hemophagocytic syndrome in a patient with hereditary sperocytosis] Hermann J,
- [17] Matsubara K, Uchida Y, Wada T, et al. Parvovirus B19-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia under maintenance chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2011; 33(7): 565–9.
- [18] Kaya Z, Oztürk G, Gürsel T, Bozdayi G. Spontaneous resolution of hemophagocytic syndrome and disseminated intravascular coagulation associated with parvovirus B19 infection in a previously healthy child. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2005; 58(3): 149–51.
- [19] Boruchoff SE, Woda BA, Pihan GA, Durbin WA, Burstein D, Blacklow NR. Parvovirus B19-associated hemophagocytic syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150(4): 897–9.
- [20] Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485–505.