



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Fait clinique

Maladie de Kawasaki de l'adulte : un cas d'évolution chronique et d'issue fatale avec une spondylarthropathie sensible au traitement par immunoglobulines intraveineuses[☆]

Chronic, eventually fatal, Kawasaki-like disease in an adult with spondylarthropathy responding to IVIg therapy

Elise Soltner^d, Antoine Neel^c, Mourad Tiab^b, Stéphane Varin^a,
Grégoire Cormier^a, Hervé Maisonneuve^b, Yves Maugars^d,
Gilles Tanguy^a, Mohamed Hamidou^d, Jean-Marie Berthelot^{d,*}

^a Service de rhumatologie, centre hospitalier de La Roche-sur-Yon, Les Oudairies, 85000, La Roche-sur-Yon, France

^b Service de médecine interne, centre hospitalier de La Roche-sur-Yon, Les Oudairies, 85000, La Roche-sur-Yon, France

^c Service de médecine interne, CHU Nantes, 44093, Nantes cedex 01, France

^d Service de rhumatologie, Hôtel-Dieu–CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093, Nantes cedex 01, France

Accepté le 5 janvier 2009

Disponible sur Internet le 25 septembre 2009

Résumé

Nous rapportons l'observation inhabituelle d'un homme âgé de 40 ans, d'origine caucasienne, qui présentait une atteinte clinique sévère évocatrice de maladie de Kawasaki. La maladie évoluait depuis sept années avant que n'apparaissent des anévrismes coronariens multiples qui ont entraîné le décès malgré un traitement par immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV). Le patient souffrait aussi d'une atteinte invalidante du rachis qui avait débuté en même temps que la maladie de Kawasaki. Alors que ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ni la corticothérapie à forte dose, ni les agents anti-TNF n'avaient eu d'efficacité probante, les signes cliniques d'inflammation rachidienne ont été très sensibles au traitement par IgIV et ont été attribués de manière certaine à une spondylarthrite axiale HLA B27 négative sur les données de la scintigraphie osseuse et de l'imagerie par résonance magnétique qui avaient mis en évidence des enthésites des deux talons et une sacro-iliite bilatérale.

© 2009 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Maladie de Kawasaki ; Spondylarthropathie ; Immunoglobulines intraveineuses

Keywords: Kawasaki disease; Spondylarthropathy; Intravenous immunoglobulins

1. Introduction

La maladie de Kawasaki est une forme rare de vascularite systémique qui touche principalement les jeunes enfants et atteint rarement les adultes. Moins de 100 cas survenant à l'âge adulte ont été rapportés dans la littérature médicale [1,2]. La maladie de Kawasaki évolue habituellement comme une maladie aiguë et

n'a jamais été associée jusqu'à présent avec des signes cliniques ou paracliniques évocateurs d'une spondylarthropathie (Spa). Nous rapportons ici l'observation inhabituelle d'un homme, d'origine caucasienne et âgé de 40 ans, présentant une atteinte clinique sévère évoquant une maladie de Kawasaki. La maladie évolua pendant sept ans avant que n'apparaissent des anévrismes coronariens multiples qui ont entraîné le décès du patient malgré un traitement par immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV). Ce patient souffrait aussi d'une atteinte invalidante du rachis qui avait débuté en même temps que la maladie de Kawasaki. Les signes cliniques d'inflammation rachidienne ont été très sensibles au traitement par IgIV et ont été attribués de manière certaine à une Spa axiale HLA B27 négative sur

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi: 10.1016/j.rhum.2009.01.014).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeanmarie.berthelot@chu-nantes.fr (J.-M. Berthelot).

les données de la scintigraphie osseuse et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui avaient mis en évidence des enthésites des deux talons et une sacro-iliite bilatérale.

2. Observation

Le patient est un fermier sans antécédents médicaux. En août 1998, il commença à souffrir d'arthralgies migratrices associées à des douleurs du tarse, à des talalgies et à des lombalgies survenant principalement dans la seconde partie de la nuit, entraînant un dérouillage matinal prolongé et en partie calmées dans la journée par l'exercice. L'évolution était faite de poussées et de rémissions. La recherche de l'antigène HLA B27 était négative. Le patient fut traité sans succès pendant quatre mois par la sulfasalazine.

Sur une période de six mois, de nombreux signes étaient apparus : fièvre élevée (39 °C à 40 °C), asthénie, augmentation de la C réactive protéine (CRP) au dessus de 400 mg/l, conjonctivite bilatérale, hépatosplénomégalie, adénopathies axillaires (dont deux douloureuses et nécrotiques), œdèmes des extrémités. D'autres signes étaient alors survenus : chéilite récurrente, érythème palmaire et plantaire, pharyngite. On suspecta une arthrite réactionnelle mais ce diagnostic fut remis en question après les échecs de la corticothérapie (jusqu'à 100 mg par jour de prednisone), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et du méthotrexate.

En mars 1999, malgré un taux normal de gammaglobulines sériques, on proposa un essai de traitement par IgIV polyvalentes (TEGELINE®, laboratoires LFB) à la posologie de 400 mg/kg par jour toutes les cinq à six semaines. Ce traitement entraînait une amélioration significative qui persistait pendant quelques semaines. Pendant les cinq années qui suivirent, les signes cliniques, y compris les lombalgies intenses, rechutaient un mois après chaque perfusion d'IgIV.

De juillet 2004 à août 2005, on essaya un traitement anti-TNF α par infliximab puis étanercept, dans le but de diminuer le rythme des perfusions d'IgIV, mais sans succès. De même, un essai d'anakinra à la dose quotidienne de 100 mg pendant six semaines fut inefficace et pendant cette période, la maladie s'aggrava avec apparition de nombreuses atteintes : poussées fébriles, pneumopathie interstitielle transitoire, protéinurie transitoire, importantes synovites des genoux et des chevilles, surdité neurosensorielle, état confusionnel (sans explication après une IRM cérébrale et l'analyse du liquide céphalorachidien). En même temps, étaient apparues une poussée comportant des signes typiques de maladie de Kawasaki et tout particulièrement une pharyngite inflammatoire associée à une atteinte linguale érythémateuse avec langue « framboisée », une chéilite sévère (Fig. S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article), des adénopathies cervicales, une acrodermatite avec une desquamation en doigt de gant des pieds et des mains débutant au pourtour des ongles (Fig. S2). Ces signes s'améliorèrent rapidement après réalisation d'une nouvelle perfusion d'IgIV à 400 mg/kg.

Les examens cardiaques restaient normaux : échocardiographies, enzymes musculaires cardiaques, électrocardiogrammes et scintigraphie myocardique au thallium 201. Tous les examens

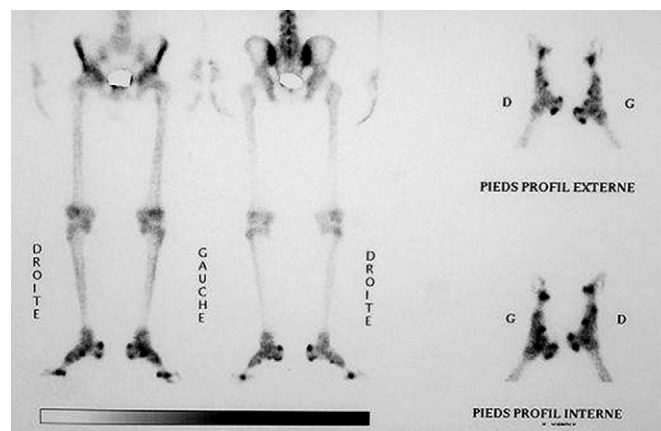


Fig. 1. Scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation significative des talons et des pieds en relation avec des enthésites mises en évidence par IRM.

à la recherche d'une infection restèrent négatifs : hémocultures, cultures du liquide de lavage bronchoalvéolaire, recherche par PCR de coronavirus sur les prélèvements nasal et pharyngé, sérologies pour le CMV, le HHV6, le HHV8, le parvovirus B19, la cryptococcose, l'aspergillose et la légionellose. Les recherches d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), d'anticorps antinucléaires (AAN) et de cryoglobulinémie étaient négatives.

Une tomographie par émission de positons (TEP scan) fut réalisée mais n'apporta pas d'aide au diagnostic. En particulier, et malgré des lombalgies inflammatoires avec augmentation de la CRP (de 60 à 300 mg/j) au moment de l'examen, le TEP scan ne mettait pas en évidence de captation exagérée que ce soit au rachis, au bassin, aux calcanéums, au cœur ou aux reins. On laissait alors sortir le patient de l'hôpital. Mais après deux autres perfusions d'IgIV, il y eut une nouvelle poussée de douleurs inflammatoires des talons, des sacro-iliaques et de l'ensemble du rachis, associée à un rash cutané polymorphe (sans vascularite à la biopsie) et à une conjonctivite sévère. Le taux de la CRP restait très élevé à 373 mg/l. La scintigraphie osseuse au technétium mettait en évidence une hyperfixation intense des deux talons et des deux pieds (Fig. 1). L'IRM confirmait l'existence d'enthésites à l'insertion calcanéenne des deux tendons d'Achille ainsi qu'une inflammation certaine des sacro-iliaques. Des endoscopies de l'estomac et du sigmoïde ne montraient pas d'anomalie ; en particulier, il n'y avait pas de signe de maladie de Whipple c'est-à-dire qu'il n'y avait ni infiltration macrophagique, ni macrophages PAS positifs dans la muqueuse intestinale.

Comme le traitement par IgIV était devenu moins efficace au cours des six derniers mois, il fut réalisé une coronarographie pour rechercher des anévrismes silencieux des artères coronaires. Cet examen montra de multiples anévrismes coronaires et une artériographie rénale mit aussi en évidence plusieurs microanévrismes dans les deux reins. Un essai de traitement par le rituximab (deux perfusions de 500 mg effectuées à trois semaines d'intervalle) fut inefficace. Dans la mesure où l'état hémodynamique du patient se détériorait, un traitement par thalidomide fut envisagé. Mais un syndrome néphrotique apparaissait, suivi d'une insuffisance cardiaque, ce qui aboutit

au décès du patient malgré une dernière perfusion d'IgIV et l'utilisation du cyclophosphamide intraveineuse.

3. Discussion

Cette observation est instructive pour plusieurs raisons. En premier lieu, la maladie de Kawasaki survenant chez l'adulte a souvent été décrite comme une maladie comportant une seule poussée évoluant pendant plusieurs mois [1,2]. Or, notre patient est décédé sept années après le début de la maladie de Kawasaki alors que cette pathologie était restée active, nécessitant plus de 50 perfusions d'IgIV. Le diagnostic de maladie de Kawasaki a été établi sur la présence (au moins lors d'un examen) de l'ensemble des critères diagnostiques :

- fièvre pendant au moins cinq jours consécutifs ;
- conjonctivite sèche bilatérale ;
- exanthème polymorphe ;
- atteintes des lèvres et de la bouche avec un aspect de langue « framboisée » et un érythème de la muqueuse pharyngée ;
- desquamation de la peau des mains et des pieds ;
- adénopathies cervicales [3].

Le traitement par IgIV polyvalentes (TEGELINE[®], laboratoires LFB ; 400 mg/kg par jour toutes les cinq à six semaines) qui avait été prescrit initialement en mars 1999, entraînait une amélioration significative pendant quelques semaines après la perfusion et cela à plus de 50 occasions au cours de l'évolution [4,5]. L'angiographie mit en évidence des anévrismes multiples des artères coronaires, un mois avant le décès du patient. Mais tout au long de la période de cinq années, les signes cliniques, et en particulier les lombalgies inflammatoires, rechutaient un mois après chaque perfusion d'IgIV. Cette évolution est inhabituelle dans la maladie de Kawasaki qui est le plus souvent une maladie inflammatoire de courte durée [1,2]. Pour cette raison, notre cas pourrait être considéré comme un « syndrome de Kawasaki-like ». Les anévrismes coronaires se sont développés tardivement, avec des taux de troponine normaux, des ECG normaux et une scintigraphie myocardique au thallium normal, quatre mois avant le décès du patient. Il est possible que le patient ait eu une association d'un syndrome Kawasaki-like et d'une périartérite noueuse aiguë.

Ce syndrome Kawasaki-like a été associé dès son début à des douleurs inflammatoires et handicapantes du rachis lombaire et des sacro-iliaques, ainsi qu'à des talalgies et à des synovites transitoires mais importantes des genoux et des chevilles. Les examens d'imagerie n'étaient pas en faveur du diagnostic de Spa HLA B27 négative (incluant le TEP *scan*) jusqu'aux anomalies constatées à la scintigraphie osseuse. L'IRM a permis de confirmer avec certitude l'existence d'enthésites sévères des deux calcaneums et d'une sacro-iliite bilatérale, deux mois avant le décès du patient. Cette association n'a pas été décrite antérieurement, mais il a été rapporté le cas d'un jeune homme, espagnol âgé de 23 ans, ayant eu un sacro-iliite transitoire associée à un tableau comportant une association de symptômes évocateurs d'une maladie de Kawasaki et de durée limitée [6].

Cette Spa était améliorée de façon significative par les IgIV alors que les AINS, la corticothérapie à forte dose et les anti-TNF α n'ont pas eu d'efficacité significative. L'amélioration des symptômes d'une Spa par les IgIV n'a jamais été rapportée. Néanmoins, dans la mesure où il n'y avait ni uvéite, ni psoriasis, ni maladie inflammatoire colo-intestinale, cette forme de Spa semble se distinguer de la spondylarthrite ankylosante classique HLA B27 positive. Sur la base de cette observation isolée, il n'est pas recommandé d'essayer les IgIV pour traiter les formes de Spa ne répondant pas aux traitements anti-TNF.

Il semble exister ici une relation physiopathologique étroite entre la maladie de Kawasaki et le tableau de Spa, ce qui est suggéré par l'occurrence simultanée, l'évolution parallèle, et la sensibilité aux perfusions d'IgIV pendant les six premières années, ainsi que par la faible efficacité des anti-TNF α . De même, une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie de Kawasaki pourrait mettre en lumière des mécanismes encore inconnus qui pourraient être à l'origine d'une atteinte inflammatoire chronique du rachis lombaire, des sacro-iliaques et des talons que l'on observe dans la majorité des Spa. L'élimination d'un agent pathogène non reconnu, qui aurait déclenché la Spa et la maladie de Kawasaki, pourrait constituer une explication [7]. Néanmoins, les recherches extensives d'un agent infectieux, y compris celle du coronavirus par PCR [8], sont restées négatives malgré l'existence d'une hépatosplénomégalie et d'adénopathies (compliquées à deux reprises d'une nécrose ganglionnaire).

Notre observation est inhabituelle et montre que le diagnostic de maladie de Kawasaki ne doit pas être négligé chez un patient adulte présentant des signes évocateurs de Spa. En particulier, une conjonctivite inflammatoire peut être confondue avec une uvéite, les éruptions de la maladie de Kawasaki peuvent être confondues avec un psoriasis atypique [9], des œdèmes des extrémités peuvent faire penser à ceux observés lors de certaines Spa périphériques [10]. De même, la fièvre peut être trompeuse car présente chez certains patients atteints de spondylarthrite ankylosante [11], d'arthrite réactionnelle ou dans certaines infections invalidantes dues à des germes rares comme *Tropheryma whipplei* [12].

Appendix A. Matériel complémentaire

Du matériel complémentaire (Fig. S1 et S2) accompagnant cet article est disponible sur : <http://www.sciencedirect.com>, doi:10.1016/j.rhum.2009.01.014.

Références

- [1] Sève P, Stankovic K, Smail A, et al. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:785–92.
- [2] Sève P, Bui-Xuan C, Charhon A, et al. La maladie de Kawasaki de l'adulte. *Rev Med Interne* 2003;24:577–84.
- [3] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young. *Am Heart Assoc Pediatrics* 2004;114:1708–33.

- [4] Newburger JW, Takahashi M, Burn JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341–7.
- [5] Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L. Acute Kawasaki disease: not just for kids. *J Gen Intern Med* 2007;22:681–4.
- [6] Herrero JB, Ornia N, Serrano O, et al. Kawasaki's syndrome in the adult and bilateral sacro-iliitis. *Med Intern* 1995;12:549–55.
- [7] Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:71–4.
- [8] Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;191:499–502.
- [9] Mizuno Y, Suga Y, Muramatsu S, et al. Psoriasiform and palmoplantar pustular lesions induced after Kawasaki disease. *Int J Dermatol* 2006;45:1080–2.
- [10] Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: a prospective follow-up and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 1999;58:230–6.
- [11] Arlet JB, Gentelle S, Grasland A, et al. Febrile form of ankylosing spondylitis. *Rev Med Interne* 2002;23:81–4.
- [12] Várvolgyi C, Bubán T, Szakáll S, et al. Fever of unknown origin with seronegative spondyloarthropathy: an atypical manifestation of Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 2002;61:377–8.