

NODUL REUMATOID ÎN AMIGDALA PALATINĂ LA O PACIENTĂ CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ TRATATĂ CU ADALIMUMAB

Rheumatoid nodule of the palatine tonsil in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab

Dr. Gabriela Ieremia¹, Dr. G. Matei², Dr. S. Avram³

¹Secția de Reumatologie, ²Serviciul de anatomie patologică,

³Secția de ORL, Spitalul Județean de Urgență „Dr. C. Opreș”, Baia-Mare

Rezumat

Nodulii reumatoizi, cea mai frecventă localizare extraarticulară a poliartritei reumatoide, pot să apară la 20-35% dintre pacienți, fie în cursul evoluției bolii, marcând severitatea acesteia, fie ca manifestare de debut. Localizarea lor este de obicei la nivelul suprafețelor de presiune ale procesului olecranian, genunchi, degete, dar s-au descris și sedii mai rare, atât la nivel osos, dar mai ales visceral. Prezentăm cazul unei paciente cu poliartrită reumatoidă seropozitivă, în terapie cu adalimumab și mai multe medicamente remisive succesiv, care a dezvoltat noduli reumatoizi la nivelul amigdalei palatine stângi. Această localizare este insolită și nu a mai fost semnalată în literatură, în absența nodulilor subcutanați. Se analizează particularitățile cazului, dificultățile pe care le ridică, diagnosticul diferențial și posibila relație de cauzalitate cu terapia administrată.

Cuvinte cheie: poliartrită reumatoidă, noduli reumatoizi, amigdală palatină, terapie anti-TNF- α .

Summary

Rheumatoid nodules are the most common extra-articular feature of rheumatoid arthritis that occurs in about 20-35% of patients. The subcutaneous nodules are associated with more severe rheumatoid arthritis, but have also been reported in patients with no previous history of rheumatoid arthritis. They develop most commonly in pressure areas and may occasionally affect internal organs. In this report we described a patient with seropositive rheumatoid arthritis who developed rheumatoid nodules in palatine tonsil during treatment with successive DMARDs and anti-TNF-alpha agent adalimumab. We did not find such an unusual localization of a rheumatoid node without subcutaneous nodulosis across the literature.

Keys words: rheumatoid arthritis, rheumatoid nodules, palatine tonsil, anti-TNF- α therapy.

Nodulul reumatoid este cea mai întâlnită manifestare extraarticulară a poliartritei reumatoide (1). Cea mai frecventă localizare este la nivelul zonelor de presiune, cum ar fi procesul olecranian, degetele, genunchii, mai rar organele interne (plămânul, cordul, pleura, meningele). Au fost descrise localizări particulare, cum ar fi occiputul, aria ischiatică, tendoanele achiliene, coloana vertebrală, osul hioid, dar și ochiul, laringele, vulva, corzile vocale (2). Nodulii reumatoizi viscerali

sunt similari histologic cu cei subcutanați. Noduli reumatoizi subcutanați palpabili se regăsesc în proporție de 20-35% la pacienții cu poliartrită reumatoidă, iar din acești pacienți, 90% sunt forme de boală seropozitivă, severă.

PREZENTAREA CAZULUI

Prezentăm cazul unei paciente cu diagnosticul de poliartrită reumatoidă (PR) seropozitivă stadiul III, aflată în evidența Secției de reumatologie a

Adresă de corespondență:

Dr. Gabriela Ieremia, Secția de Reumatologie, Spitalul Județean de Urgență „Dr. C. Opreș”, Str. G. Coșbuc Nr. 31, Baia-Mare

Spitalului Județean de Urgență Baia-Mare, care a dezvoltat noduli reumatoizi cu o localizare neobișnuită, pe amigdala palatină.

Pacienta L.A. de 68 ani, a fost diagnosticată cu PR seropozitivă în aprilie 2005 și a urmat tratament inițial cu metotrexat, care a fost însă sistat după 6 luni, din cauza creșterii transaminazelor și agravării anemiei, costatate la determinări repetate. Administrarea ulterioară a leflunomidului a fost întreruptă de asemenea după 6 luni, din cauza efectelor secundare: diaree, astenie fizică marcată, creșterea transaminazelor. S-a introdus ulterior terapie asociată cu sulfasalazină 3g/zi și hidroxiclorochină 400mg/zi, dar răspunsul clinic și biologic insuficient a impus introducerea terapiei biologice cu infliximab 3 mg/kg din octombrie 2006. Acest agent s-a dovedit inefficient, ceea ce ne-a făcut să recurgem la adalimumab, 40mg bilunar. Evoluția pacientei a fost satisfăcătoare timp de 12 luni, dar în octombrie 2008 se prezintă la un consult pentru alterarea stării generale, inapetență recent instalată, subfebrilitate, tuse seacă, răgușeală, disfagie, concomitent cu agravarea sindromului algic poliarticular.

În momentul examinării era în tratament anti-biotic și antipiretic, instituit de medicul de familie. La examenul fizic, am constatat creșterea numărului articulațiilor tumefiate și dureroase față de examinarea precedentă, efectuată în urmă cu o lună, poliadenopatie submandibulară de dimensiuni reduse, mobilă, nedureroasă, iar evaluarea oro-faringiană a decelat o hipertrofie a amigdalei palatine stângi, cu aspect criptic și depozit unic purulent.

În acest moment s-a decis spitalizarea pacientei într-un serviciu ORL pentru precizarea diagnosticului, cu atât mai mult cu cât în urma primei examinări specializate s-a ridicat suspiciunea de dezvoltare tumorală. În antecedentele recente patologice ale pacientei nu s-au semnalat infecții persistente sau recidivante, contacte infecțioase bacilare sau elemente sugestive pentru determinări maligne.

Datele de laborator au evidențiat o creștere însemnată a probelor de inflamație (VSH=111mm/h, CRP= 53mg/l), prezența anemiei (Hb = 10,4g/dL), factorul reumatoid prezent în titru mic (reacția Waller-Rose = 1/32), fără alte modificări semnificative. Examenul pneumoftiziologic a exclus o afectare bacilară pulmonară sau extrapulmonară. Pentru precizarea diagnostică, s-a practicat biopsia formațiunii tumorale amigdaliene, în anestezie locală cu xilină 1%, asociată cu medicație antiinflamatoare nesteroidiană, antibiotice cu spectru larg și anti-

micotice. Raportul histopatologic a evidențiat epitelu pavimentos stratificat nekeratinizat. Arhitectura normală a organului a fost bulversată prin ștergerea foliculilor limfoizi și infiltrarea marcată a sinusurilor, cu o populație celulară în care predominau un organ limfoid delimitat de plasmocite, dar în care se identificau și frecvente polimorfonucleare (PMN), eozinofile, limfocite și monocite (figura 1). A fost prezentă o importantă proliferare a vaselor de calibru mic (figura 2). Elementul definitoriu de diagnostic a fost prezența unor numeroși noduli reumatoizi, compuși din arii centrale de necroză fibrinoidă structurată, înconjurate de macrofage epiteloide dispuse în palisadă. La periferie au fost prezente plasmocite, limfocite, PMN, eozinofile. De asemenea, au fost evidențiate și câteva celule gigante multinucleate (figura 3). Nu s-au evidențiat aspecte tipice pentru granulomul tuberculos.

Astfel, examenul histopatologic a confirmat diagnosticul neașteptat de noduloză reumatoidă la nivelul amigdalei palatine.

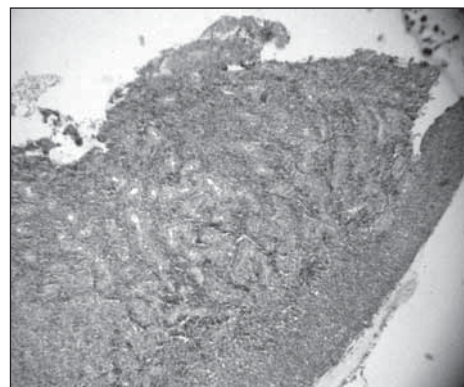


Figura 1. Colorație HE. Ob 4x
Bulversarea arhitecturii amigdalei palatine

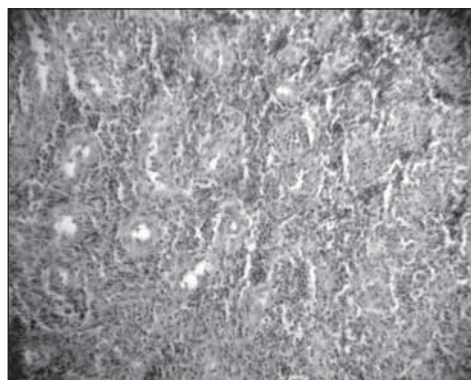


Figura 2. Colorație HE. Ob 10x
Amigdală palatină: proliferare vasculară

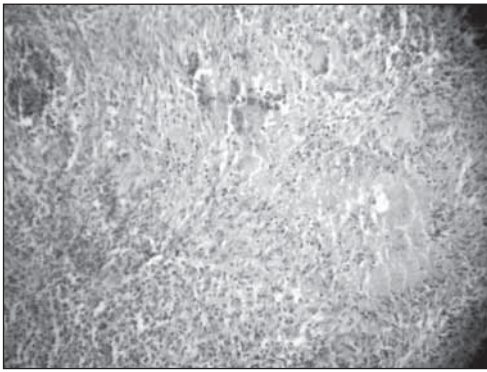


Figura 3. Colorație HE. Ob 10x
Amigdală palatină cu nodul reumatoid

DISCUȚIA CAZULUI

Nodulii subcutanați reumatoizi sunt prezenți într-o proporție de 20-35% la pacienții cu poliartrită reumatoidă, de obicei forme severe de boală, cu titru înalt al factorului reumatoid, ca o manifestare extraarticulară de boală sau ca una inițială. Este cunoscut faptul că o serie de medicamente utilizate în terapia poliartritei reumatoide pot induce dezvoltarea, creșterea dimensiunilor sau numărului de noduli reumatoizi: metotrexat, leflunomid și unii agenți biologici. Pacienta prezentată era în evidență cu o formă de poliartrită reumatoidă seropozitivă, dar cu titru mic al factorului reumatoid, sub terapie biologică asociată cu medicamente remisive, motiv care impunea o monitorizare atentă clinico-biologică. Simptomatologia acuzată de aceasta a impus diagnosticul diferențial între amigdalita infecțioasă, dezvoltarea tumorală amigdaliană sau o formă extrapulmonară de tuberculoză, având în vedere posibilitatea apariției acestor complicații, cu o rată crescută, în timpul administrării terapiilor biologice. Orientarea diagnostică în faza clinică a fost dificilă, din cauza simptomatologiei banale, dar cazul a fost rezolvat în timp util, datorită precauțiilor speciale pe care le-a impus terapia biologică și prudenței echipei medicale de îngrijire.

Deși unii autori au făcut speculații asupra rolului protector al hidroxiclorochinei în terapie asociată cu alte remisive împotriva apariției nodulilor

reumatoizi (3), noi nu am constatat acest fapt la cazul comunicat. Rezultatul histopatologic a fost surprinzător, întrucât pacienta nu prezenta noduli reumatoizi subcutanați periferici, iar în literatura de specialitate sunt raportate relativ puține cazuri de noduloză reumatoidă în sfera orofaringiană: membrana tirohoidiană, corzi vocale, laringe (4, 5). Implicarea reumatoidă a laringelui a fost mai des descrisă și cauzează o serie de simptome: răgușeală, dispnee, stridor, disfagie, senzație de corp străin în gât, dureri iradiate spre ureche. Aceste simptome sunt date mai ales de implicarea articulațiilor cricoaritenoide, amiloidoză și sindromul Sjögren secundar.

Depistarea nodulozei reumatoide la această pacientă impune răspunsul la întrebarea dacă este vorba de un caz rezistent la terapia biologică cu adalimumab, mai ales că același verdict a fost dat și pentru infliximab, având în față o pacientă cu o formă agresivă de boală și cu efecte secundare la terapiile cu remisivă încercate, cu progresie clinică și radiologică considerabilă în numai cinci ani de evoluție. De asemenea, intră în discuție și relația posibilă de cauzalitate între dezvoltarea nodulilor reumatoizi și terapia biologică administrată. Am găsit raportate în literatura de specialitate numai câte un caz de poliartrită reumatoidă în tratament cu adalimumab (6) sau cu etanercept (7), cu formațiuni tumorale la nivelul amigdalei, care s-au dovedit a fi din cauza unei infecții bacilare și nici o comunicare cu privire la apariția nodulilor reumatoizi cu această localizare.

În fața unui pacient cu poliartrită reumatoidă formă severă, seropozitivă, cu simptomatologie de organ recent instalată, trebuie luată în considerație și prezența nodulilor reumatoizi, cu atât mai mult cu cât în literatură au fost publicate în ultimii ani localizări neobișnuite ale acestora. Este foarte importantă supravegherea strictă a pacienților în terapie biologică cu anti-TNF- α și adaptarea schemei terapeutice în funcție de particularitățile individuale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sayah A, English JC** – Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 191-199
2. **Ylitalo R, Heimburger M, Lindestad PA** – Vocal fold deposits in autoimmune disease: an unusual cause of hoarseness, *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003; 28:446-452
3. **Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA et al** – The HLA-DRB1* 0401 allele and the development of MTX-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 caucasian patients with rheumatoid arthritis, *Medicine* 2001; 80:271-278
4. **Voulgari PV, Papazisi D, Bai M et al** – Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* 2005; 25: 321-325
5. **Webb J, Payne WH** – Rheumatoid nodules of the vocal folds, *Ann Rheum Dis* 1972; 31:122-128
6. **Efde MN, Houtman PM, Spoorenberg JPL, Jansen TLThA** – Tonsillar tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient receiving anti-TNF alfa (Adalimumab) treatment, *Netherl J Med* 2005, 63: 112-114
7. **Derk CT, Dehoratius RJ** – Tuberculous tonsillitis in a patient receiving Etanercept treatment, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 372-375

În actualitate

Sexul pacienților și poliartrita reumatoidă

În ultimele decade, sexul pacienților a fost discutat în relație cu evoluția și prognosticul poliartritei reumatoide, fără să existe date concludente în legătură cu vreo diferență semnificativă între femei și bărbați. Recent s-a susținut că cele dintâi ar obține mai greu o remisiune post-terapeutică în această boală. Studiul multinational *QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis)* și-a propus să clarifice aceste aspecte. Datele clinice și ale unui chestionar adresat la 6.004 pacienți din 70 de centre din 25 de țări au fost colectate și prelucrate în

cursul anului 2008. Au fost luate în considerare diferențele între sexe privind activitatea bolii prin *DAS28*, astenia, prezența factorului reumatoid, nodulii subcutanați, eroziunile radiologice și tratamentul cu cortizonice, metotrexat sau agenți biologici. Femeile au avut scoruri generale mai slabe decât bărbații. Diferențele medii între sexe au fost 4,5 vs 3,8 pentru numărul articulațiilor tumefiate; 6,9 vs 5,4 pentru numărul articulațiilor sensibile; 30 vs 26 mm pentru VSH; 1,1 vs 0,8 pentru *HAQ*; 3 vs 2,5 pentru aprecierea generală a medicului; 4,3 vs 3,6 pentru aprecierea generală a paci-

entului; 4,3 vs 3,6 pentru *DAS28*; 4,3 vs 3,7 pentru astenie, toate în defavoarea femeilor ($P < 0,001$). Gradul mediu de remisiune obținut după tratament, evaluat de *DAS28* a fost, de asemenea, mai redus la femei. Bărbații au avut mai frecvent noduli reumatoizi, dar seopozitivitatea a fost egal repartizată între sexe. Eroziunile au fost mai frecvente la femei, dar nivelul de semnificație statistică a diferenței nu a fost atins. Tratamentele aplicate nu au fost diferite între cele două grupuri comparate.

Sursa: Sokka T, Toloya S, Cutolo M et al, *Women, men and rheumatoid arthritis: analysis of diseases activity, disease characteristics, and treatments in QUEST-RA Study, Arthr Res Therap* 2009; 11, R7.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE

www.srreumatologie.ro