

CO-INFECȚIE LA O BOLNAVĂ CU POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Co-infection in a rheumatoid arthritis patient

Dr. Ana-Maria Ramazan¹, Dr. Liliana Stănciulescu¹, Prof. Dr. Maria Șuța²

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța

²Univesitatea „Ovidius“, Constanța

REZUMAT

Poliartrita reumatoidă este cea mai frecventă suferință reumatică inflamatorie, care interesează aproximativ 1% din populația generală. Debutează în general insidios, la 60-65% dintre cazuri, cu simptome sistemice. Conturarea tabloului clinic specific apare frecvent în săptămâni sau chiar luni, debutul acut fiind mai rar (15-20%). Aceasta este observația unei bolnave.

Pacienta noastră a prezentat un debut atipic cu manifestări articulare și extraarticulare, cu hiperleucocitoză nespecifică artritei reumatoide, ceea ce a impus amânarea diagnosticului de artrită reumatoidă și investigații suplimentare. Co-infecția a fost amenințătoare de viață (pneumonie și otomastoidită) și a impus prezentarea de urgență, explicând retroactiv modificările biologice.

Cuvinte cheie: artrită reumatoidă, infecție cu virus hepatitic C, infecții bacteriene

SUMMARY

An unusual case of a female case of rheumatoid arthritis is presented. MM, aged 59, previously identified as suffering from osteoarthritis, has been admitted in the hospital because of severe symmetrical polyarthritis and low grade fever, associated with severe non-specific inflammatory syndrome. Initially, she was considered as a severe form of rheumatoid arthritis associated to hepatitis C virus carriage, but soon two severe forms of infection appear on the clinical scenario: bacterial pneumonia and mastoiditis complicated by meningitis. Diagnostic and therapeutic issues are discussed.

Key words: rheumatoid arthritis, HCV infection, bacterial infection

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta M.M. în vârstă de 59 ani, obeză, hipertensivă, cunoscută cu o suferință reumatică clasificată inițial de medicul de familie ca poliartrită (debut în 2004 cu poliartralgii la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor și tumefiere dureroasă intermitentă a genunchilor, la o pacientă obeză) se internează de urgență în clinica noastră pentru artrită metacarpo-falangiană II-V bilateral, asociată cu afectare similară la nivelul cotului stâng, ambii genunchi și glezne, însoțite de impotență funcțională.

Clinic se constată stare generală alterată din cauza durerii și a deficitului funcțional și subfebrilitate, 15 articulații dureroase și tumefiate, redoare matinală de 2 ore. TA = 180/90 mmHg, puls ritmic, fără modificări stetacustice pulmonare.

Investigațiile paraclinice au arătat hemoleucograma modificată, cu anemie cronică simplă (Hb-11g/dl), leucocitoză cu neutrofilie importantă (L = 38.170/mmc) cu deviere la stânga a formulei leucocitare (metamilocite = 2%, mielocite = 1%, neutrofile nesegmentate = 15% și segmentate = 74%, limfocite = 5%, monocite = 3%); sindrom biologic inflamator marcat cu VSH = 64mm/h proteina C-reactivă = 6,5mg/dl (n < 0.5mg/dl).

Factor reumatoid (latex) prezent în titru mic (28,8 ui/ml (n < 14ui/ml), anticorpi anti-CCP = 102 ui/ml (pozitiv > 7 ui/ml); transaminaze normale, dar cu anticorpi anti-HCV pozitiv și ARN virus C = 1.000.000/ml, fără crioglobulinemie; uricemie = 10,1mg/dl (n < 6mg/dl). Radiografia mâinilor arată modificări osteoerozive marginale la nivelul radiusului, ulnei și a carpului bilateral. Radiografie pulmonară normală. Echografic, ficatul este

Adresă de corespondență:

Dr. Ana-Maria Ramazan, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Str. Ștefan cel Mare Nr. 133, Constanța

email: anamaria.ramazan@yahoo.com

steatozic, splina de dimensiuni normale, omogenă. Radiografia pulmonară nu a evidențiat leziuni evolutive pleuro-pulmonare. Hemo- și uroculturile negative.

Analizând aceste date s-a stabilit diagnosticul inițial de artrită reumatoidă seropozitivă stadiu III, activă și de hepatită cronică virală tip C. Totuși, nu s-a evidențiat cauza leucocitozei, fiind incriminate ca posibile etiologii:

- o infecție concomitentă, dar investigațiile paraclinice nu au evidențiat vreun sediu de infecție;
- bolile mieloproliferative, însă puncția medulară a fost temporizată la indicația hematologului, indicație susținută de aspectul ecografic normal al splinei;
- leucocitoza în cadrul artritei reumatoide.

Sub tratament cu metilprednisolon 125 mg/24h sub formă de mini-pulsterapie timp de 3 zile, ulterior prednison 10mg/24h, asociate cu omeprazol 20mg/24h, paracetamol și infiltrație cu Diprophos intraarticular la nivelul ambilor genunchi, simptomatologia articulară s-a ameliorat semnificativ.

Având în vedere episodul acut, asocierea cu hiperuricemia și leziunile osteoerozive s-a suspectat un atac acut de gută cu localizare poliarticulară și s-a recomandat un tratament de probă cu colchicină 1mg/24h și alopurinol 200mg/24h.

La 8 zile de la externare, pacienta se reinternază de urgență pentru tuse productivă, dispnee de repaus, polipnee, frisoane, febră (38,2°C), inapetență, artrită acutizată la nivelul genunchiului stâng și hipoacuzie. La examenul clinic se constată stare generală alterată, tegumente și mucoase palide, torace normal conformat, amplitudini respiratorii reduse, murmur vezicular prezent difuz, raluri crepitante bazale bilateral, frecvența respiratorie = 30/min, TA = 125/70 mmHg, puls = 120/min, ritmic, T = 38,2 C și saturația oxigenului de 80%.

Analizele de laborator arată leucocitoză (29.000/mmc) cu devierea la stânga a formulei leucocitare, dar mai redusă decât la internarea anterioară, anemie cronică simplă (Hb = 9,5g/dl) și VSH = 96mm/h. Având în vedere simptomele respiratorii recente, s-a efectuat o radiografie pulmonară, care a relevat prezența unei pneumonii lobare drepte cu adenopatie hilară dreaptă (figura 1). Examenul de spută nu a evidențiat bacili Koch iar hemoculturile au fost negative.

S-a efectuat oxigenoterapie continuă, tratament cu amoxicilină plus acid clavulanic PEV 4.4g/24h, paracetamol la nevoie pentru febră, mucolitice, hemisuccinat de hidrocortizon 200mg/24h iv sub protecție gastrică. După 5 zile de tratament, starea

generală a pacientei s-a îmbunătățit, febra și dispneea s-au remis dar s-au accentuat progresiv tulburările de auz la urechea dreaptă, precum și cefaleea. S-a solicitat consult ORL care, pe baza manifestărilor clinice și a radiografiei (figura 2), a stabilit diagnosticul de otomastoidită acută dreaptă cu reacție meningeală și a recomandat transfer în secția ORL pentru tratament specific.

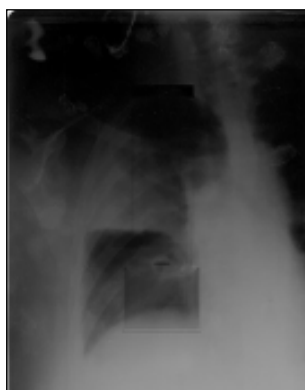


Figura 1. MM, Pneumonie lobară dreaptă



Figura 2. MM, Otomastoidită dreaptă

DISCUȚIA CAZULUI

Această observație ilustrează două aspecte de ordin practic: întârzierea diagnosticului de artrită reumatoidă în favoarea celui de artroză și tabloul biologic sugestiv pentru o infecție acută intercurrentă.

Pacienții cu artrită reumatoidă pot suferi anomalii hematologice, în mod caracteristic anemie cronică, leucopenie și trombocitoză (mai ales în cadrul sindromului Felty). O leucocitoză de 12.000-15.000/mmc, cu predominanța polimorfonuclearelor poate fi însă asociată cu hiperactivitatea de bază (1). În cazul pacientei noastre într-o primă fază, deoarece nu am evidențiat infecția, am luat în considerație următoarele etiologii posibile de hiperleucocitoză, luând în calcul și prezența sindromului reumatoid:

- inflamația cronică cu patogenie autoimună prin artrită reumatoidă;
- bolile mieloproliferative precum leucemia granulocitară cronică, *polycitemia vera* sau metaplazia mieloidă cu mielofibroză;
- crioglobulinemia mixtă ca manifestare extrahepatică a hepatitei cronice virale C sau în artrita reumatoidă, adesea în asociere cu sindromul Felty.

Bolile mieloproliferative reprezintă manifestări variabile ale proliferării celulare medulare și au la bază un factor mielostimulator care determină nu numai proliferarea celulelor medulare, ci și activarea unor teritorii cu potențial hematogen din splină și ficat (2). Ca manifestare clinică, pot

apărea dureri osoase, artralgi/artrite. Poliartritele pot fi asimetrice, aditive sau migratorii, iar în 1/3 pot mima artrita reumatoidă prin simetria lor. Articulațiile cel mai frecvent afectate sunt genunchii, gleznele și umerii (3). Absența splenomegaliei, adenopatiilor și a celulelor blastice în sângele periferic nu a susținut acest diagnostic, în ciuda hiperuricemiei.

Prevalența infecției acute sau cronice cu HCV la pacienții cu artrită reumatoidă este de 0,65%, asemănătoare cu cea din populația generală. În plus, este binecunoscut faptul că infecția HCV poate avea ca manifestare clinică artrita în 20% dintre cazuri (4). Aspectul clinic poate fi similar cu cel din artrita reumatoidă, prin afectarea simetrică a articulațiilor mici și redoarea matinală de obicei de lungă durată, uneori până într-o oră. Se poate întâlni și afectare oligoarticulară a articulațiilor mari cu caracter intermitent, de obicei asimetric, însă artrita are caracter benign, este nedeformantă și neerozivă (5). Având în vedere asocierea frecventă a factorului reumatoid la bolnavii cu infecție hepatică tip C, diagnosticul acestui sindrom poliartritic este adeseori foarte dificil. Evidențierea anticorpilor anti-CCP, considerați patognomonici pentru artrita reumatoidă, tranșează diagnosticul (6).

O serie de studii au arătat asocierea anticorpilor anti-VHC cu crioglobulinemia mixtă în 42%-96% dintre cazuri. Prezența crioglobulinelor se corelează cu severitatea leziunilor hepatice și cu durata bolii. Mecanismul apariției crioglobulinelor în infecția cu VHC este controversat. Virusul hepatic C stimulează limfocitele T *helper* și B autoreactive, cu apariția unor autoanticorpi, care reacționează cu epitopii imunoglobulinelor G normale și precipită reversibil la temperaturi inferioare celei corporale. Crioglobulinemia mixtă este o boală sistemică caracterizată clinic prin triada Meltzer: astenie, purpură și artralgi, expresie a unei vasculite cu potențial de evoluție severă, care afectează pielea, articulațiile, rinichiul, sistemul nervos periferic și/sau central. Sindromul reumatoid din cadrul crioglobulinemiei poate afecta articulațiile mici și mijlocii, mai rar pe cele mari, și uneori poate

fi de tip oligoarticular. Se însoțește de afectare cutanată, cel mai frecvent sub formă de purpură palpabilă, dispusă mai ales la nivelul membrelor inferioare, care la examenul microscopic are aspect de vasculită leucocitoclastică. Mai rar se pot întâlni *livedo reticularis*, sindrom Raynaud sau ulceratii cutanate (7). Pe de altă parte, crioglobulinele sunt proteine care precipită la rece, iar dacă proba de sânge este analizată la o temperatură de 30°C sau mai puțin, se poate obține un număr fals crescut de leucocite și se poate dubla numărul de trombocite din cauza confuziei acestora cu precipitatele de crioglobuline de diverse mărimi (2).

Privind retrospectiv asupra faptului că după 8 zile de la constatarea leucocitozei pacienta a prezentat două infecții concomitente grave, nu ne mai surprinde numărul mare de celule albe. O leucocitoză mai mare decât 20.000/mmc, cu devierea la stânga a formulei leucocitare, este de obicei determinată de prezența unei infecții bacteriene acute. Anumiți germeni, de exemplu pneumococul, stafilococul sau unele specii de chlostridii pot cauza în mod caracteristic o leucocitoză înaltă (> 25.000/microl) (2).

Cele mai frecvente infecții la pacienții cu artrită reumatoidă sunt cele cutanate, respiratorii și de tract urinar (8). Prevalența infecțiilor pulmonare variază însă substanțial în diferite studii. Există date care sugerează că acestea ar avea aceeași incidență cu infecțiile pulmonare (pneumonia, bronșiectaziile, empiemul și noduli pulmonari suprainfectați) din populația generală, dar sunt asociate cu o morbiditate și o mortalitate mai ridicate (9). Factorii predispozanți includ: boala pulmonară preexistentă, alterarea răspunsului imun de apărare prin anomalii ale limfocitelor, medicamentele imunosupresive (în special terapia biologică) (10).

Acest caz este neobișnuit având în vedere gravitatea infecțiilor la o pacientă cu artrită reumatoidă la debut care nu a primit terapie imunosupresoare cu alterarea secundară a răspunsului imun. În concluzie, co-infecțiile pot fi severe și pot determina modificări biologice greu de explicat în contextul bolii de bază necesitând urmărirea semnelor în timp.

BIBLIOGRAFIE

1. Ehrenfeld M, Shoenfeld I – Hematologic manifestations of rheumatoid arthritis Uptodate® 2009
2. Coates T, Baehner RT – Causes of neutrophilia, definition and mechanism of leucocytosis and neutrophilia, Uptodate® 2009
3. Ionescu R – Manifestari reumatice asociate unor boli hematologice, in: „Esențialul în Reumatologie”, Editura Amaltea, București, 2008, 628-634
4. Maillefort JF – Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2002, 61: 635-663
5. Sanjiv C – Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection, Uptodate® 2009.
6. Bombardieri M – Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection associated polyarticular involvement, *Arthr Res Ther* v6 ian. 2004.
7. Portales RM – Rheumatologic and autoimmune manifestations in patients with chronic hepatitis C infection, *Rev Esp Enferm Dig* aug 2004.
8. Aglas F, Hermann J, Egger G – Abnormal directed migration of blood polymorphonuclear leucocytes in rheumatoid arthritis. Potential role in increased susceptibility to bacterial infections, *Mediators Inflamm*. 1998,v7:19-23.
9. Fiona R, Lake M – Overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis. Uptodate®, 2009.
10. Stone JH – Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of bacterial, viral and fungal infections, Uptodate® 2009.