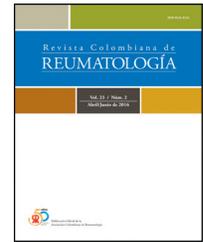




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Inicio de artritis reumatoide durante el embarazo



Daniel G. Fernández-Ávila^{a,*}, Diana N. Rincón-Riaño^b y Juan Martín Gutiérrez^a

^a Unidad de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2016

Aceptado el 9 de agosto de 2017

On-line el 10 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Embarazo

Diagnóstico

R E S U M E N

Reportamos 2 casos de artritis reumatoide que inician durante el periodo de gestación, situación clínica muy poco frecuente y de la cual no encontramos otros casos clínicos reportados.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Onset of rheumatoid arthritis during pregnancy

A B S T R A C T

Two cases are presented of rheumatoid arthritis that started during the gestation period, a rare clinical situation and for which no other clinical cases are reported.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Pregnancy

Diagnosis

Introducción

La artritis reumatoide afecta del 0,7 al 1% de la población general, con un predominio en el sexo femenino y una mayor prevalencia en el grupo de mujeres de edad fértil¹. Existe una serie de cambios inmunológicos y hormonales durante el periodo de gestación que eventualmente podrían cambiar la respuesta inmunológica y, por ende, el comportamiento clínico de la enfermedad ya establecida. El inicio de la artritis reumatoide en el embarazo es un fenómeno de muy baja

frecuencia y sin reportes en la literatura, por lo que consideramos interesante y pertinente informar estos 2 casos clínicos de artritis reumatoide de inicio durante la gestación.

Reporte de casos

Caso 1

Mujer de 30 años primigestante, con 30 semanas de embarazo en el momento de la valoración por Reumatología, sin

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.fernandez@javeriana.edu.co (D.G. Fernández-Ávila).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.08.003>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



Figura 1 – Foto de las manos del paciente en las que se evidencia sinovitis de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y muñecas.

antecedentes personales relevantes ni familiares de enfermedad autoinmune. Consulta por cuadro de 4 meses de evolución consistente en dolor articular de características inflamatorias que inicia en el hombro izquierdo y que mejoró con acetaminofén. Posteriormente, el dolor articular se generaliza a manos, muñecas, rodillas y cadera, mejorando con la actividad física y, asociado, refiere rigidez articular matinal de una hora de duración.

En el examen físico articular se encuentra con 6 articulaciones dolorosas (interfalángica proximal 2-4 bilateral) y 8 articulaciones inflamadas (interfalángica proximal 2-5 bilateral), con limitación en arcos de movimiento de carpo por dolor (fig. 1). Se inician estudios para artropatía inflamatoria, encontrando: factor reumatoide 493 UI/ml (valor normal < 14 UI/ml), anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado 1.030,8 U/ml (valor normal < 20 U/ml), PCR elevada en 2,22 mg/dl (valor normal 0-1 mg/dl), VSG 32 mm/h. Los ANA, ENA y anti-ADN son negativos, con complemento y hemograma dentro de límites normales.

Dado el contexto de una paciente con dolor articular de características inflamatorias, presencia de alto conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, con elevación de reactantes de fase aguda y positividad del factor reumatoide y anti-CCP en títulos altos, se diagnostica de artritis reumatoide temprana activa, con DAS 28 en 5,72. Se considera paciente con factores de mal pronóstico y se inicia manejo con modificadores de enfermedad permitidos en el embarazo (hidroxicloroquina, dosis bajas de prednisolona y acetaminofén), con lo que se logra un adecuado control de los síntomas. El fruto de la gestación es un recién nacido de sexo femenino, sano, sin complicaciones obstétricas durante el parto. La paciente se mantiene en remisión durante su posparto, continuando el tratamiento inmunomodulador con antimalárico y glucocorticoide a dosis bajas.

Caso 2

Mujer de 24 años primigestante, con 25 semanas de embarazo en el momento de la valoración por Reumatología, sin ante-



Figura 2 – Foto de las manos del paciente en las que se evidencia sinovitis de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y muñeca izquierda.

cedentes personales relevantes ni familiares de enfermedad autoinmune. Consulta por cuadro de 3 meses de evolución, consistente en dolor poliarticular de características inflamatorias con compromiso de manos, muñecas, codos, rodillas y tobillos. Niega la presencia de rigidez matutina.

En el examen físico articular se encuentra con 10 articulaciones dolorosas (interfalángica proximal 3-5 bilateral, muñecas, codo izquierdo y rodilla derecha) y 10 articulaciones inflamadas (interfalángica proximal 2-5 bilateral, muñeca izquierda y rodilla derecha), con test de compresión bilateral en manos (fig. 2). Se inician estudios para artropatía inflamatoria, encontrando: factor reumatoide 512 UI/ml (valor normal < 14 UI/ml), anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado > 500 U/ml (valor normal < 20 U/ml), PCR elevada en 16,3 mg/dl (valor normal 0-1 mg/dl), VSG 55 mm/h. Los ANA, ENA y anti-ADN son negativos, con complemento y hemograma dentro de límites normales.

Dado el contexto de una paciente con dolor articular de características inflamatorias, presencia de alto conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, con elevación de reactantes de fase aguda y positividad del factor reumatoide y anti-CCP en títulos altos, se diagnostica de artritis reumatoide temprana activa, con DAS 28 en 6,71. Se considera paciente con factores de mal pronóstico y se inicia manejo con modificadores de enfermedad permitidos en el embarazo (sulfasalazina, dosis bajas de prednisolona y acetaminofén) con lo que se logra un mejor control de los síntomas. Actualmente continúa

en el tercer trimestre de su gestación, con un mejor control de la artritis reumatoide y en seguimiento, por alto riesgo obstétrico, por Reumatología de nuestra institución.

Discusión

Se realizó una revisión sistemática de la literatura buscando información acerca del diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide en el embarazo. Se emplearon los siguientes términos MeSH: pregnancy, rheumatoid arthritis, diagnosis, prognosis, treatment. La búsqueda se llevó a cabo en MedLine, Scopus, SciELO y Cochrane, seleccionando artículos en idioma inglés y español, sin límite temporal en la publicación. La primera observación en la que se indicaba que los síntomas de la artritis reumatoide mejoraban durante el embarazo proviene del siglo pasado, de una publicación de Hench en 1938². Posteriormente, otros estudios han mostrado valores variables en cuanto al porcentaje de pacientes que entran en remisión de la enfermedad, con una tendencia hacia un mayor porcentaje de pacientes en los cuales se presenta remisión clínica (tabla 1), aunque esta variabilidad en los resultados puede ser explicada por las diferentes definiciones de remisión, dados los diferentes instrumentos que se utilizan en cada uno de los distintos estudios para evaluar el grado de actividad de la enfermedad (conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas, concepto clínico, DAS 28, RADAÍ, respuesta EULAR, VSG, entre otros).

El mecanismo por el cual la artritis reumatoide tendería a mejorar durante el embarazo no está totalmente dilucidado; sin embargo, se considera que la gestación es una situación clínica de tolerancia inmunológica inducida por el feto semiallogénico. Esto se debe a diferentes factores que incluyen varios procesos inmunológicos, entre los que destacan: involución tímica, disminución de la actividad de las células NK y disminución de la respuesta inmune en los linfocitos Th1 con viraje hacia la actividad Th2³. Adicionalmente, el sincitiotrofo blasto expresa moléculas que inhiben el complemento, como es el caso de decay-accelerating factor y el membrane cofactor protein, lo cual protege a las células embrionales de la lisis

mediada por complemento⁴. Desde el punto de vista de la inmunidad celular, cabe resaltar que la activación de las células T en la interfase materno-fetal es inhibida por la expresión local de indolamina 2-3 dioxigenasa, la cual degrada al triptófano, aminoácido que es esencial para la activación de las células T⁵.

En los 2 casos reportados, encontramos pacientes con cuadro de dolor articular netamente inflamatorio, con presencia de alto conteo de articulaciones inflamadas y dolorosas y con paraclínicos compatibles con artritis reumatoide. El diagnóstico de los casos individuales es claro, dada su florida presentación; sin embargo, la peculiaridad clínica que nos motivó a publicar estos casos radica en que las pacientes inician sus síntomas estando embarazadas, situación muy poco frecuente en la práctica clínica, sin que lográramos identificar otros reportes de casos similares de artritis reumatoide de inicio durante el embarazo. Al realizar la búsqueda de la literatura encontramos 3 casos de enfermedad de Still del adulto que inician durante el periodo de gestación⁶⁻⁸, pero ningún caso de artritis reumatoide.

Durante el embarazo las pacientes con artritis reumatoide pueden requerir de tratamiento farmacológico. En este contexto, las opciones se limitan no solo por la actividad de la enfermedad, sino también por las preocupaciones relacionadas con la toxicidad fetal^{9,10}. Los medicamentos más frecuentemente usados para el tratamiento de la artritis reumatoide pueden dividirse en 4 categorías de acuerdo con su riesgo para el desarrollo fetal:

- **Medicamentos con un riesgo moderado a alto de daño fetal:** en este grupo se encuentran metotrexato y leflunomida, con un riesgo alto de causar defectos de nacimiento, tales como malformaciones congénitas del sistema nervioso central, parálisis cerebral, alteraciones en la osificación a nivel craneal, extremidades y paladar, por lo que deben evitarse durante la concepción y el embarazo. Estos medicamentos deben ser interrumpidos un mínimo de 3 meses y 2 años, respectivamente, antes de la concepción, debido a su prolongada retención en los tejidos^{11,12}.

Tabla 1 – Resumen de los estudios en los que se ha evaluado el comportamiento clínico de las pacientes con artritis reumatoide durante el periodo gestacional y el posparto

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Método de evaluación de actividad de AR	Pacientes con mejoría durante el embarazo, %	Pacientes con exacerbación posparto, %
Hench ²	Retrospectivo	20	Reporte del paciente	90	90
Oka ¹³	Retrospectivo	93	Reportes tomados de la historia clínica	77	81
Hargreaves ¹⁴	Retrospectivo	10	Reportes tomados de la historia clínica	90	90
Ostensen et al. ¹⁵	Prospectivo	31	Examen físico	75	62%
Ostensen y Husby ¹⁶	Retrospectivo	12	Examen físico, duración de rigidez matinal	75	No reportan dato
Klippel y Cecere ¹⁷	Retrospectivo	93	Examen físico	77	82
Nelson et al. ¹⁸	Mixto	41	Examen físico, reporte de paciente, VSG	60	No reportan dato
Barrett et al. ¹⁹	Prospectivo	140	Escala visual análoga de dolor, HAQ	66	75
Østensen et al. ²⁰	Prospectivo	10	Conteo de 44 articulaciones, RADAÍ	70	60
De Man et al. ²¹	Prospectivo	84	DAS 28	39	38
De Man et al. ²²	Prospectivo	118	DAS 28, respuesta EULAR	43-75	33-42

Modificada de Hazes et al.²³.

- **Medicamentos que pueden ser utilizados selectivamente durante el embarazo:** en este grupo se encuentran los glucocorticoides como la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona, los cuales atraviesan la placenta en bajas concentraciones y son relativamente seguros para su uso en el embarazo cuando son empleados en dosis bajas²⁴. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos se pueden utilizar con seguridad durante el embarazo con ciertas consideraciones, como ser evitados durante la preconcepción y el embarazo temprano, dado que pueden interferir en la implantación embrional; así mismo, deben evitarse en el tercer trimestre debido al riesgo del cierre prematuro del ductus arterioso^{25,26}. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral también pueden ser usados de forma electiva, ya que se ha determinado que el riesgo de defectos congénitos en pacientes expuestos a este tipo de medicamentos es bajo^{27,28}.
- **Riesgo mínimo fetal y materno:** son los medicamentos que se pueden usar durante el embarazo; aquí se incluyen la hidroxicloroquina y la sulfasalazina. En este grupo también está incluida la azatioprina, antiirreumático de mayor uso en el lupus y otras enfermedades del tejido conectivo^{21,29}.
- **Riesgo no conocido:** en este grupo están los medicamentos en los que las pruebas relacionadas con los riesgos son insuficientes, y se incluyen ciertos agentes biológicos, en donde su continuidad durante el embarazo debe concertarse con la madre, quien debe recibir información sobre los riesgos potenciales de esta medicación en caso de decidir continuarse durante el embarazo. Dentro de este grupo se encuentran rituximab, abatacept, tocilizumab y tofacitinib³⁰.

Conclusión

Reportamos sendos casos de aparición de artritis reumatoide en el segundo y tercer trimestre del embarazo, fenómeno inusual en la práctica clínica, sin encontrar otros reportes de casos similares en la literatura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
2. Hench P. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthritus. *Mayo Clin Proc.* 1938;13:221.
3. Ostensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy-pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol.* 2002;9:155-60.
4. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun.* 2010;34:J287-99.
5. Mittal A, Pachter L, Nelson JL, Kjærgaard H, Smed MK, Gildengorin VL, et al. Pregnancy-induced changes in systemic gene expression among healthy women and women with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2015;10:e0145204.
6. Moussa M, Hassan MF. Newly diagnosed adult-onset Still's disease with pure red cell aplasia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:195-8.
7. Hammami S, Barhoumi A, Loussaief C, Mahjoub S, Chakroun M. [Adult-onset Still disease in pregnancy] French. *Presse Med.* 2013;42:114-6.
8. Pan VL, Haruyama AZ, Guberman C, Kitridou RC, Wing DA. Newly diagnosed adult-onset Still disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1112-6.
9. Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Rheumatol Int.* 2011;31:445-9.
10. Østensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:382-90.
11. Østensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 2000;27:1872-5.
12. Brent RL. Teratogen update: Reproductive risks of leflunomide (Arava™); a pyrimidine synthesis inhibitor: Counselling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology.* 2001;63:106-12.
13. Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12:227-9.
14. Hargreaves E. A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall; a report to the Empire Rheumatism Council. *Ann Rheum Dis.* 1958;17:61-75.
15. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:69-72.
16. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1155-9.
17. Klipple GL, Cecere FA. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:213-39.
18. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1993;329:466-71.
19. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1219-27.
20. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1212-7.
21. De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1241-8.
22. De Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Tillemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:420-3.
23. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: Evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1955-68.
24. Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: Adequacy of available information and strategies for

- developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:215.
25. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011;183:1713-20.
 26. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001;322:266.
 27. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res.* 2009;61:587-92.
 28. Ali YM, Kuriya B, Orozco C, Cush JJ, Keystone EC. Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *J Rheumatol.* 2010;37:9-17.
 29. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3207-11.
 30. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: Evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1955-68.