

Artrite Reativa num Doente Idoso com Infecção por *Clostridium Difficile* *Clostridium Difficile-Induced Reactive Arthritis in an Elderly Patient*

Válter R. Fonseca, Francisca Vieira, Marisa Teixeira Silva, Rui Victorino

Clínica Universitária de Medicina II, CHLN – Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Resumo

Introdução: A artrite reativa é um processo inflamatório asséptico que ocorre após uma infecção bacteriana gastrointestinal ou genitourinária. O *Clostridium difficile* tem sido um dos agentes mais raramente associados ao desenvolvimento de artrite reativa, apesar da sua crescente importância epidemiológica.

Caso Clínico: Homem de 94 anos, admitido por colite a *C. difficile* uma semana após internamento hospitalar por traqueobronquite a *Staphylococcus aureus*. Ao oitavo dia de internamento desenvolve quadro de oligoartrite. Após exclusão de causas sépticas, microcristalinas e degenerativas assumiu-se o diagnóstico de artrite reativa associada a *C. difficile*, tendo-se iniciado terapêutica com naproxeno obtendo-se remissão da sintomatologia.

Conclusão: A artrite reativa associada a *C. difficile* caracteriza-se por um quadro clínico semelhante ao descrito para as restantes formas de artrite reativa, contudo com algumas particularidades epidemiológicas, clínicas e fisiopatológicas. Este caso ilustra a necessidade de equacionar este diagnóstico diferencial em doentes idosos internados e com queixas osteoarticulares.

Palavras-chave: Artrite Reativa; *Clostridium difficile*

Introdução

A artrite reativa, é uma artropatia inflamatória asséptica que se desenvolve após uma infecção extra-articular, habitualmente do trato genitourinário ou gastrointestinal e que apresenta, na maior parte das vezes, uma evolução aguda.^{1,2}

O *Clostridium difficile* é uma causa rara de artrite reativa,³ apesar de existirem alguns casos publicados desde a sua descrição em 1976 por Rollins *et al.*^{4,5}

A crescente importância clínica e epidemiológica da infecção por *C. difficile*, em meio hospitalar e na população idosa,⁶ evidencia a necessidade de equacionar este agente no diagnóstico diferencial dos quadros de oligoartrite asséptica, como este caso pretende demonstrar.

Caso clínico

Um doente de 94 anos com hipertensão arterial essencial, doença renal crónica por nefroangiosclerose hipertensiva e doença pulmonar obstrutiva crónica tabágica foi admitido por febre, prostração e fezes moles com muco. O quadro teve início uma semana após internamento hospitalar por traqueobronquite medicada empiricamente com amoxicilina/clavulanato e azitromicina. Refira-se também ciclo de antibioterapia com vancomicina,

Abstract

Introduction: Reactive arthritis is an aseptic inflammatory process induced by a bacterial infection of the digestive or genitourinary tract. *Clostridium difficile* is one of the rarest known causes of reactive arthritis despite the rising of *C. difficile* infection epidemiological significance in hospitals.

Case Report: A 94-year old man was admitted with a *C. difficile* colitis one week after being discharged from hospital due to a *S. aureus* tracheobronchitis. Eight days after admission he developed an oligoarthritis. Septic, crystal-associated and degenerative arthropathies were excluded and a diagnosis of *C. difficile*-induced reactive arthritis was assumed. The patient was treated with naproxen with rapid improvement.

Conclusion: *C. difficile*-induced reactive arthritis share many characteristics of the other forms of reactive arthritis though there are some particular epidemiological, clinical and pathophysiological features. Herein we present a case which shows the importance of considering this diagnosis in elderly inpatients with diarrhea associated joint complaints.

Keywords: Arthritis, Reactive; *Clostridium difficile*

após o isolamento de *S. aureus* metilino-resistente na expectoração.

Na admissão o doente encontrava-se taquicárdico (frequência cardíaca 107 bpm), febril (temperatura timpânica 38,2°C), desidratado e com palpação dolorosa em todos os quadrantes abdominais, mas sem reação peritoneal.

A avaliação laboratorial mostrou leucocitose e neutrofilia ligeiras (glóbulos brancos 10970 x 106/L, neutrófilos 8460 x 106/L), proteína C reativa (PCR) 13,7 mg/dL e agravamento da função renal (ureia 92 mg/dL e creatinina 2.2 mg/dL). A pesquisa de toxina do *C. difficile* nas fezes foi positiva, tendo-se iniciado terapêutica com metronidazol.

Ao oitavo dia de internamento, o doente desenvolveu sinais inflamatórios francos e dor intensa à mobilização ativa e passiva na segunda metacarpo-falângica esquerda acompanhados de artralguas e rubor na segunda metacárpico-falângica direita, artralguas no joelho esquerdo e reaparecimento da febre. Foram equacionadas as hipóteses de artrite séptica, artrite microcristalina e artrite reativa. A avaliação complementar do quadro de oligoartrite mostrou: velocidade de sedimentação 120 mm/s, ácido úrico 3,8 mg/dL, RA teste negativo, anticorpos antinucleares negativos, sem agravamento dos parâmetros inflamatórios (glóbulos brancos 6630 x 106/L, neutrófilos 4320 x 106/L),

PCR 12,4 mg/dL), urina II sem alterações e urocultura negativa. O estudo radiológico articular foi normal. Não havendo história prévia de osteoartrose, artrite microcristalina, doença autoimune ou evidência de foco infeccioso uretral ou respiratório, equacionou-se a hipótese de se tratar de um caso de artrite reativa induzida por *C. difficile*. Foi iniciada terapêutica com naproxeno com regressão dos sinais inflamatórios após três dias, mas manutenção das artralguas. O doente teve alta clinicamente bem após catorze dias de metronidazol.

Após uma semana o doente é readmitido por reaparecimento de diarreia com muco, edema do pé esquerdo e reaparecimento dos sinais inflamatórios nas segundas metacarpo-falângicas esquerda e direita. A pesquisa de toxina do *C. difficile* nas fezes foi novamente positiva, pelo que se iniciou vancomicina oral e naproxeno com resolução completa da sintomatologia após ciclo de catorze dias de antibioterapia.

Discussão

Este caso documenta uma etiologia de artrite reativa pouco considerada nos doentes internados e que se encontra provavelmente subdiagnosticada. A artrite reativa a infecção por *Clostridium difficile* (AR-CD), pela sua raridade, está sobretudo documentada em pequenas séries, num total de cerca de 45 casos publicados.⁴

O diagnóstico, neste caso, foi sugerido pelos critérios propostos por Putermann et al⁷: a) Aparecimento de artrite durante o quadro de diarreia, b) que surge após um ciclo de 21 dias de antibioterapia, c) com documentação da presença de *C. difficile* por pesquisa de toxina nas fezes e d) com exclusão dos diagnósticos diferenciais mais prováveis.

Embora as características epidemiológicas da AR-CD (Tabela 1) sejam idênticas às descritas para a artrite reativa, estes doentes apresentam algumas particularidades, presentes no caso descrito, nomeadamente a idade mais avançada dos doentes com AR-CD⁸ e a história de antibioterapia nas 4 semanas prévias ao desenvolvimento de artrite reativa.

A oligoartrite assimétrica é a forma mais frequente de AR-CD (Tabela 1), com envolvimento preferencial das grandes articulações dos membros inferiores, mas, as pequenas articulações, como neste caso, também são frequentemente atingidas (35.9% dos casos).⁴ O envolvimento poliarticular ainda que menos frequente é mais comum na AR-CD comparativamente às outras formas de artrite reativa. Os sintomas articulares iniciam-se, em média, 12.8 dias após o início das queixas intestinais e tendem a remitir espontaneamente⁹ após cerca de 16 semanas (Tabela 1). Os sintomas sistémicos, como a febre que reapareceu neste doente, são frequentes na AR-CD, mas não são achados constantes. Numa série publicada por Jacobs et al. apenas 14 em 36 doentes com AR-CD apresentavam febre.³ O síndrome de Reiter ocorre mais raramente na AR-CD do que nas restantes formas de artrite reativa,¹⁰ apesar de existirem casos descritos de irite e pleurite na AR-CD. Laboratorialmente observa-se, com frequência, elevação dos parâmetros inflamatórios, com líquido sinovial inflamatório (contagens entre 2100 e 67000 leucócitos/mm³, com predomínio de polimorfonucleares) mas asséptico.³ Tal como nas restantes formas de artrite reativa, existe uma elevada prevalência de doentes HLA-B27 nos casos de AR-CD,¹ mas não está recomendada a sua pesquisa nestes doentes dada a pouca relevância clínica. Porém, a presença de HLA-B27

é um marcador de gravidade da artrite e de maior duração dos sintomas.^{2,3}

O tratamento da AR-CD é idêntico ao recomendado para a artrite reativa,² uma vez que a relação entre a erradicação da infeção intestinal e a resolução da sintomatologia articular não está documentada.¹¹ O tratamento da infeção intestinal é mandatório para o controlo do quadro intestinal, mas, adicionalmente, pode prevenir o desenvolvimento de artrite reativa, como mostram alguns trabalhos recentes.² Alguns autores sugerem que a duração do quadro articular pode ser menor se for utilizada vancomicina no tratamento da infeção por *C. difficile*,¹¹ mas não é recomendada a escolha de vancomicina como antibiótico de primeira linha no tratamento da infeção por *C. difficile* com artrite reativa associada. Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) em doses altas são os fármacos de primeira escolha, sendo o mais utilizado o ibuprofeno (com doses máximas de 600 mg de seis em seis horas). Nos casos de AR-CD refratária podem ser tentados os corticóides intrarticulares.²

A evolução clínica apresentada no caso reflete o bom prognóstico da AR-CD.⁹ Contudo, cerca de 40% dos casos duram mais de 6 semanas, com 2 doentes a apresentarem queixas articulares durante mais de dois anos na série publicada por Patri C et al.⁴ Fatores como a presença de HLA-B27, história familiar de espondilartropatia e presença de inflamação da mucosa intestinal podem determinar a progressão para AR-CD crónica.² Nestes doentes pode ser tentada a terapêutica prolongada com sulfasalazina (500 – 1000 mg/dia) e, eventual-

Tabela 1

Caraterização dos 45 casos publicados de artrite reativa a *Clostridium difficile* em adultos*

| Características | Frequência | Caso Apresentado |
|---|-------------|------------------|
| Idade | 41.7 anos | 94 anos |
| Sexo | | |
| Masculino/Feminino | 48.9%/51.1% | Masculino |
| Número de articulações | | |
| Poliartrite | 28.2% | Oligoartrite |
| Oligoartrite | 53.8% | |
| Monoartrite | 17.9% | |
| Articulações mais envolvidas | | |
| Joelho | 46.2% | Joelho |
| Tornozelo | 46.2% | |
| Punho e mãos | 35.9% | Punho e mãos |
| Tempo médio entre o início da diarreia e o aparecimento da sintomatologia articular | 12.8 dias | 8 dias |
| Duração média da sintomatologia articular | 16 semanas | > 25 dias |
| Evolução para a cronicidade (> 6 semanas) | 51.4% | ? |
| HLA-B27 | 71,8% | Não testado |

Baseado em Prati C et al. (4)

mente, ciclos de antibioterapia com doxiciclina, azitromicina ou rifampicina.²

A fisiopatologia desta forma de artrite reativa não está completamente estabelecida nem é possível prever quais são os doentes com infeção por *C. difficile* que desenvolverão artrite reativa. Mecanismos patogénicos como a suscetibilidade genética, a resposta imunológica mediada por anticorpos e a translocação intestinal de antigénios bacterianos são os mais estudados neste contexto.¹¹ A suscetibilidade para a artrite reativa nos doentes HLA-B27 está bem estabelecida, refletindo os vários mecanismos fisiopatológicos estudados para o HLA-B27.¹ Fairweather et al. identificaram um anticorpo IgA contra a enterotoxina A do *C. difficile* nos doentes com AR-CD, cujos títulos séricos se correlacionavam com as queixas osteoarticulares dos doentes.¹² A reatividade cruzada com antigénios sinoviais e a deposição de imunocomplexos parecem estar implicados na AR-CD.

A infeção por *C. difficile* é a principal causa de diarreia associada aos antibióticos, tendo assumido nos últimos anos uma crescente importância epidemiológica. A associação entre esta infeção e o desenvolvimento de artrite reativa, ainda que pouco conhecida, é relevante no diagnóstico diferencial em doentes hospitalizados com sintomatologia intestinal e queixas articulares. O presente caso ofereceria dificuldades diagnósticas, pretendendo-se aumentar o grau de suspeição clínica e documentar as características particulares deste tipo de artrite reativa. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: Valter Fonseca, clínica Universitária de Medicina II, CHLN - Hospital de Santa Maria

Recebido: 01/01/2012

Aceite: 26/05/2013

Bibliografia

- Toivanen A, Toivanen P. Reactive Arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 689-703.
- Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25: 347-357.
- Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of two cases and review of the literature. *Medicine*. 2001; 80: 88-101.
- Prati C, Bertolini E, Toussiot E, Wendling D. Reactive arthritis due to *Clostridium difficile*. *Joint Bone Spine*. 2010; 77: 190-2.
- Townes JM. Reactive arthritis after enteric infectious in the United States: The problem of definition. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 247-54.
- Correia L, Monteiro R, Alfaro T, Simão A, Carvalho A, Costa N, et al. Doença associada ao *Clostridium difficile* – aumento dramático da incidência em doentes internados. *Rev Port Med Intern*. 2012; 19: 61-8.
- Puttermann CH, Rubinow A. Reactive arthritis associated with *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993; 22: 420-6.
- Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Engl J Med*. 1983; 309: 1606-15.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital: A 70-year-old man with diarrhea, polyarthritis, and a history of Reiter's syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1830-6.
- Hayward RS, Wensel RH, Kibsey P. Relapsing *Clostridium difficile* colitis and Reiter's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85: 752-6.
- Boice JL. Reactive arthritis induced by *Clostridium difficile*. *West J Med* 1994; 160: 171-2.
- Fairweather SD, Youngs D, George RH, et al. Arthritis in pseudomembranous colitis associated with an antibody to *Clostridium difficile* toxin. *J R Soc Med*. 1980;73: 524-5.