

## 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.<sup>1,2</sup>

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

A crescente importância clínica e epidemiológica da infecção por *C. difficile*, em meio hospitalar e na população idosa,<sup>6</sup> 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.<sup>4</sup>

O diagnóstico, neste caso, foi sugerido pelos critérios propostos por Putermann et al<sup>7</sup>: 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-CD<sup>8</sup> 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).<sup>4</sup> 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 espontaneamente<sup>9</sup> 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.<sup>3</sup> O síndrome de Reiter ocorre mais raramente na AR-CD do que nas restantes formas de artrite reativa,<sup>10</sup> 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/mm<sup>3</sup>, com predomínio de polimorfonucleares) mas asséptico.<sup>3</sup> Tal como nas restantes formas de artrite reativa, existe uma elevada prevalência de doentes HLA-B27 nos casos de AR-CD,<sup>1</sup> 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.<sup>2,3</sup>

O tratamento da AR-CD é idêntico ao recomendado para a artrite reativa,<sup>2</sup> uma vez que a relação entre a erradicação da infecção intestinal e a resolução da sintomatologia articular não está documentada.<sup>11</sup> O tratamento da infecção intestinal é mandatório para o controlo do quadro intestinal, mas, adicionalmente, pode prevenir o desenvolvimento de artrite reativa, como mostram alguns trabalhos recentes.<sup>2</sup> Alguns autores sugerem que a duração do quadro articular pode ser menor se for utilizada vancomicina no tratamento da infecção por *C. difficile*,<sup>11</sup> mas não é recomendada a escolha de vancomicina como antibiótico de primeira linha no tratamento da infecção 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.<sup>2</sup>

A evolução clínica apresentada no caso reflete o bom prognóstico da AR-CD.<sup>9</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>2</sup> Nestes doentes pode ser tentada a terapêutica prolongada com sulfassalazina (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.<sup>2</sup>

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 antígenos bacterianos são os mais estudados neste contexto.<sup>11</sup> A suscetibilidade para a artrite reativa nos doentes HLA-B27 está bem estabelecida, refletindo os vários mecanismos fisiopatológicos estudados para o HLA-B27.<sup>1</sup> 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.<sup>12</sup> A reatividade cruzada com antígenos 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.