

Casuística de interés

Artritis reactiva a *Ureaplasma urealyticum*

Ureaplasma Urealyticum-induced arthritis

Dr. Mariana Lizagarra

Residente de Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dr. Alejandro Fernández

Ex Residente de Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dra. Sandra Consani

Ex Asistente de Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dr. Gabriel Maciel

Profesor Adjunto de Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dra. Alba Larre Borges

Profesora directora de la Clínica
Médica "3"
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

RESUMEN: Arch Med Interna 2010 - XXXII (4): 70-73

Las artritis reactivas pertenecen al grupo de las espondiloartropatías, constituyen una complicación alejada inmunomediada de infecciones frecuentes, con manifestaciones articulares y sistémicas floridas, de evolución benigna en general, si bien puede tener un curso crónico y agresivo. Se describe un caso de artritis reactiva a *Ureaplasma urealyticum*, se actualizan aspectos teóricos del tema y sus aspectos más controversiales.

Palabras clave: Artritis reactiva, Síndrome de Reiter, *Ureaplasma urealyticum*.

SUMMARY: Arch Med Interna 2010 - XXXII (4): 70-73

Reactive arthritis belongs to the group of spondyloarthropathies; it is a delayed immunomediated complication of frequent infections that involves the joints, as well as full-blown systemic manifestations. Although its course is typically benign, it can also have a chronic and aggressive course. The paper includes the description of a case of *Ureaplasma urealyticum*-induced reactive arthritis and an update of the theoretical aspects on the topic and its most controversial issues.

Keywords: Reactive Arthritis, Reiter's syndrome, *Ureaplasma urealyticum*.

INTRODUCCIÓN

El término artritis reactiva (AR) se refiere a las artritis gatilladas por una infección previa del tracto urogenital, digestivo u otros en sujetos genéticamente predispuestos, se incluye dentro del grupo de las espondiloartropatías junto con espondilitis anquilopoyética, artritis psorásica, artropatías enteropática y la espondiloartropatía indiferenciada.⁽¹⁻⁴⁾

El término Síndrome de Reiter (SR) fue descrito originalmente para la asociación de artritis, uretritis y conjuntivitis desencadenados por una infección entérica (Hans Reiter 1916), actualmente se emplean indistintamente los términos de SR, artritis reactiva y de artritis postinfecciosa.^(3,4)

Se caracteriza por manifestaciones articulares típicas con o sin compromiso extraarticular, siendo algunos de sus aspectos terapéuticos controvertidos. Es un entidad de curso benigno, si bien pueden existir casos de evolución crónica, incapacitante.

El objetivo de este trabajo es describir un caso de artritis reactiva a *Ureaplasma urealyticum* asistido en la Clínica Médica "1" de la Facultad de medicina, UdelaR, Hospital Maciel, Montevideo así como la revisión y actualización del tema.

CASO CLÍNICO

Sexo femenino, 29 años, consulta por historia de 4 meses de evolución dada por gonalgia izquierda acompañada de signos fluxivos, agregando posteriormente compromiso a nivel de cuello de pie derecho e izquierdo que se constatan al examen físico. Sin lesiones cutáneo-mucosas, oculares. Niega síntomas urinarios y digestivos previos.

Planteos clínicos: síndrome oligoarticular asimétrico aditivo a predominio de miembros inferiores de evolución aguda.

Hemograma y VES: sin alteraciones a destacar. Factor reumatoideo negativo.

Exudado uretral: desarrollo de *Ureaplasma urealyticum* > 10⁴ UFC.

Exudados faríngeo y rectal: sin desarrollo.

Diagnóstico: artritis reactiva a *Ureaplasma urealyticum*.

Se inicia tratamiento en base a indometacina 25 mg cada 8 horas y sulfasalazina 500 mg cada 6 horas por 6 meses, con buena evolución.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las artritis reactivas se definen como una complicación

no supurativa, inmunomediada, desencadenada por una infección previa genitourinaria, entérica u otros desencadenantes (Tabla I).⁽³⁻⁵⁾

Tabla I. Agentes desencadenantes de artritis reactivas.

Agentes clásicos	Agentes nuevos	Otros
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Interferón alfa
Genitourinarios	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Vacunación contra VHB
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	BCG en cáncer vesical
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Clostridium difficile</i>	VIH
	Estreptococo betahemolítico	
	<i>Propionobacterium acnes</i>	
	<i>Scherichia coli</i>	
Entéricos	<i>Pseudomonas spp</i>	
<i>Yersinia spp.</i>	<i>Leptospira</i>	
<i>Shigella spp.</i>	<i>Trphyrema whippelii</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	
	<i>Giardia lamblia</i>	

Es una de las espóndiloartropatías menos frecuentes, con una prevalencia de 30 a 40 casos/100.000 habitantes adultos. Afecta fundamentalmente a adultos jóvenes entre 30 y 40 años, con predominio de sexo masculino para los casos desencadenados por infecciones genitourinarias y sin diferencias de sexo para los casos por infecciones entéricas.

Se estima que de 1 a 3% de las uretritis por *Chlamydia trachomatis* y de 6 a 30% de los pacientes con una infección entérica presentarán una AR.^(2,6,7)

El porcentaje que desarrolla una artritis reactiva luego de un episodio infeccioso dependerá de la interacción de el germen implicado, la carga genética del individuo (HLA B27) y los factores ambientales.

En cuanto a los gérmenes implicados, se caracterizan por la capacidad de infectar mucosas, luego son transportados al compartimiento articular por monocitos, donde permanecen probablemente de forma indefinida, ya sea como fragmentos bacterianos o intactos. Para esto muchos de ellos cambian la composición de sus proteínas de membrana externa e inhiben la apoptosis de las células del huésped.

La predisposición genética está vinculada fundamentalmente al HLA B27 presente entre 50 y 80% de las artritis reactivas. El HLA B27 aumenta 20 veces el riesgo de desarrollar una espóndiloartropatía. Su presencia es de escaso valor diagnóstico, pero de alto valor pronóstico a un curso más agresivo de la enfermedad.⁽⁸⁾

El HLA B27 interviene en la presentación antigénica al interaccionar con microorganismos que expresan "péptidos artritogénos"; éstos son presentados a los linfocitos T CD8+ generándose una respuesta inmune primaria que, secundariamente por mecanismos de reactividad cruzada entre antígenos bacterianos y articulares, puede perpetuar la reacción inflamatoria^(5,8-10).

No todos los gérmenes referidos tienen una vinculación

establecida con el HLA B27 (Tabla II)^(2,8).

Tabla II. Asociación con el HLA B27 de los gérmenes desencadenantes de artritis reactiva.

Relación establecida	Relación no establecida
<i>Campylobacter</i>	<i>Borrelia</i>
<i>Chlamydia</i>	<i>Brucella</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Haemophilus</i>
<i>Shigella</i>	<i>Leptospira</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Neisseria</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Ureaplasma Urealyticum</i>
	<i>Streptococo</i>
	<i>Staphilococo</i>

El intervalo entre la infección (clínicamente evidente o no) y el comienzo de la sintomatología articular es variable desde 1 a 7 días hasta 4 semanas según los distintos autores^(2,11,12).

Clínicamente se caracteriza por manifestaciones articulares y extraarticulares.

A nivel articular las manifestaciones características son la artritis y la entesitis. La artritis se manifiesta como una oligoartritis asimétrica, aditiva a predominio de miembros inferiores, en 55% se presenta con sacroileítis y en 22% con espondilitis.

La entesitis se manifiesta como talalgia por afección del tendón de Aquiles y de la fascia plantar en el calcáneo, y por "dedos en salchicha" por compromiso de extensores de dedos de manos y pies^(3,5).

Las manifestaciones extraarticulares pueden ser múltiples comprometiendo prácticamente cualquier parénquima.

A nivel cutáneomucoso es típica la queratodermia blenorragica (10 a 30%) se inicia como vesículas de base eritematosa que evolucionan a pápulas y nódulos e hiperqueratosis, suelen localizarse a nivel palmo plantar, pero también puede afectar dedos, escroto, pene, tronco y cuero cabelludo, se resuelve en semanas sin dejar cicatriz, clínica e histológicamente es indistinguible de la psoriasis pustulosa.

La balanitis circinada (23 a 50%) se describe como pequeñas úlceras superficiales en el glande que suelen preceder a la artritis, son lesiones húmedas, indoloras, que pueden evolucionar a costras. Lesiones tipo eritema nodoso sólo se han relacionado con AR vinculadas a *Yersinia*^(2,4,5).

En la mucosa bucal pueden existir erosiones, úlceras indoloras y "lengua geográfica" (15 a 30%).

También puede existir compromiso ungueal (6 a 9%) con paroniquia, hiperqueratosis subungueal y onicolisis^(2,4,5).

A nivel ocular la manifestación más frecuente es la conjuntivitis, pero también puede existir uveítis anterior (15%) que puede evolucionar a la ceguera⁽⁵⁾.

Los síntomas genitourinarios pueden ser por la infección desencadenante o "reactiva" (inmunomediada) expresándose como: uretritis, prostatitis, epididimitis, orquitis, vaginitis, cervicitis o salpingitis^(2,5).

El compromiso cardiovascular es infrecuente, pudiendo determinar: miocarditis, pericarditis, bloqueos en la conducción, insuficiencia aórtica.

A nivel renal: piuria estéril, proteinuria, microhematuria; siendo el desarrollo de una glomerulonefritis severa con daño permanente muy infrecuente.

La afectación intestinal está dada por lesiones similares

a las de las enfermedades inflamatorias intestinales⁽²⁾.

Dentro de los exámenes paraclínicos, los más relevantes son los que demuestren la presencia de una infección bacteriana capaz de provocar una AR en el tracto genitourinario o en el intestino, son útiles incluso en ausencia de sintomatología infecciosa (probabilidad diagnóstica > 50%), para esto se han de realizar los respectivos exudados en los sistemas referidos⁽²⁾.

Los métodos serológicos son útiles para: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Clostridium difficile*, son de valor diagnóstico en casos de tratarse de anticuerpos de tipo Ig M o Ig A; de ser Ig G sólo son de valor si presentan títulos muy altos o triplican sus títulos en el plazo de 2 a 4 semanas.

Para *Shigella* la serología es de escaso valor por la alta reactividad cruzada con *Escherichia coli*.

No se disponen de pruebas serológicas estandarizadas para *Ureaplasma urealyticum*.¹³

Los leucocitos, VES, proteína C reactiva pueden hallarse elevados; el factor reumatoideo y los anticuerpos antinucleares suelen ser negativos.

La determinación del HLA B27 no es necesario para el diagnóstico, sí es de valor pronóstico.

La obtención de líquido sinovial es útil en ciertos casos para diferenciarla de la artritis séptica y de las artropatías microcristalinas; es de tipo inflamatorio con recuento de leucocitos de 2.000 a 50.000/mm³ con predominio de polimorfonucleares en agudo y de linfocitos en etapas posteriores; proteínas > 2,5 g, glucosa normal y cultivos negativos.

Las radiografías articulares son normales al inicio pudiendo sólo observarse aumento de partes blandas, en casos crónicos: osteoporosis yuxtaarticular, erosiones marginales, pérdida del espacio articular, periostitis, formación reactiva de hueso nuevo.

Por medio de ecografía y por resonancia magnética nuclear pueden evidenciarse la entesitis y la sacroileítis^(2,4).

Para el diagnóstico de las AR no existen criterios ampliamente aceptados, se basa en la presencia de manifestaciones clínicas compatibles en un sujeto con una infección previa evidente o no. La probabilidad diagnóstica ante un cuadro clínico típico con síntomas de infección precedente es de entre 30 y 50%, de ser positivos los resultados bacteriológicos aumenta a 70-80%⁽⁴⁾.

Los principales diagnósticos diferenciales son con artritis séptica, artritis microcristalinas y otras espondiloartropatías, para la respectiva diferenciación son fundamentales una completa valoración semilógica, el balance lesional, los exámenes referidos y la evolución.

El tratamiento se basa en el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e inyección local de corticoides. Los corticoides sistémicos son poco efectivos para los síntomas axiales, pero pueden emplearse en casos de poliartritis aguda con respuesta insuficiente a los AINES (prednisona 1 mg/kg de peso/día).

Los fármacos modificadores de la enfermedad se han de emplear en casos de no respuesta a los AINES tras 2 semanas de su empleo se indica la sulfasalazina 2 a 3 g/día, así como en la enfermedad persistente, y en los episodios recurrentes; de haber respuesta al tratamiento se mantendrá la dosis por 6 meses con descenso posterior, de no responder a los 4 meses a dosis máximas se suspende su administración. Otras opciones son metotrexate y azatioprina.^{3,4}

El empleo de terapias biológicas con antiTNF alfa están aprobados para la espondilitis anquilopoyética y artritis psoriásica; no existen suficientes estudios aún para la AR si bien se plantea sean útiles en casos refractarios.^{3,4}

El punto más debatido en el tratamiento es el empleo o no de antibióticos. Hay consenso de que no están indicados en caso de infecciones entéricas ya que su administración no influye en el riesgo de desarrollar una AR^(3,12-16).

Sin embargo en la infección aguda por *Chlamydia* el tratamiento antibiótico precoz puede reducir el riesgo de desarrollar una AR, pero, una vez que los síntomas articulares están presentes, una pauta corta de antibióticos no es efectiva y el resultado de tratamientos prolongados parece ser de escaso beneficio por lo que no se recomienda su empleo, sólo se demostró para lymecycline 300 mg tres veces por día por 12 semanas en pacientes con AR secundaria a *Chlamydia trachomatis* en la cual pareció disminuir la duración de la artritis sin cambiar la historia natural de la enfermedad^(2,3,12,14-17).

El pronóstico es bueno en la mayoría de los casos con remisión en 3 a 5 meses, en torno a 30% puede evolucionar a la cronicidad, siendo factores de riesgo para esto la infección por *Chlamydia trachomatis*, HLA B27^(4,17).

Mención aparte merece la asociación de las AR con la infección por VIH. Su primera descripción data de 1985. El curso de las AR en estos pacientes es en general más grave, progresivo y refractario al tratamiento convencional que en pacientes VIH (-).

La relación entre ambas patologías se ha explicado por distintos mecanismos: la inmunodeficiencia generada por el VIH favorece la infección por gérmenes "artrtogénicos", el aumento relativo de CD8+ que interacciona con el HLA B27 y el propio VIH como desencadenante de la AR.

En casos de dicha asociación se generan limitantes en la terapéutica, se han de emplear AINES, en casos refractarios sulfasalazina, inyecciones intraarticulares de corticoides. Los inmunosupresores como metotrexate y azatioprina aumentan la inmunosupresión favoreciendo el desarrollo de sarcoma de Kaposi fulminante.

Para las lesiones cutáneas queratolíticas y retinoides como acitretino 25 mg/día también útil en manifestaciones articulares^(18,19).

CONCLUSIONES

Las AR constituyen una complicación inhabitual de infecciones frecuentes, su reconocimiento es de importancia para el médico clínico que, en una visión global del paciente, ante una presentación articular típica, con o sin el resto de las manifestaciones extraarticulares, podrá unir los distintos elementos que llevarán a un correcto y racional diagnóstico y, por ende, a un tratamiento adecuado del paciente afectado, siendo aún controvertidos algunos aspectos vinculados al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Colmena I, Espinoza L. Recent advances in reactive arthritis. *Current Rheumatology Reports* 2005; 7:201-207.
- Rihel M, Klos A, Koler L, Kupers J. Reactive arthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2006; vol 20, 6:1119-1136.
- Quirós FJ, Zarco P, Almodóvar R, Mazzucchelli R. Arthritis reactivas. *Medicine* 2009; 10(30):2008-13.
- Takyanyu D, Thimfan P. Síndrome de Reiter, espondiloartropatía indeferenciada y artritis reactiva. Harris E, Budd R, Genovese M, Firstein G, Sergeant J, Sledge C, et al. *Kelley Tratado de Reumatología*. ElSevier2006, 7^{ma} ed; vol II, cáp71:1153-1165.
- González-Beato MJ, Lecona M, Monteagudo I, Lázaro P. Síndrome de Reiter. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:479-486.
- Beltran J, Arrendó A, Bellido J, Tirado MD, Fenosa A, Pac-Sa MR. Incidencia de artritis reactiva y síntomas osteoarticulares

- después de un brote de Salmonella enteritidis fagotito 14b. Med Clin (Barc) 2006; 126(14):532-4.
7. Pope J, Krizova A, Garg A, Thissen H, Ouimet J. Campylobacter reactive arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Reum 2007;37:48-55.
 8. Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? Ann Rheum Dis 1999; 58:73-741.
 9. Sieper J. Disease mechanisms in reactive arthritis. Current Rheumatology Reports 2004; 6:110-116.
 10. Sieper J. Pathogenesis of reactive arthritis. Current Rheumatology Reports 2001; 3:412-418.
 11. Galadari I, Galadari H. Nonspecific urethritis and reactive arthritis. Clinics in dermatology 2004;22:468-475.
 12. Dworkin M, Shoemaker P, Goldoft M, Kobayashi J. Reactive arthritis and Reiter syndrome following and outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis. Clinical Infectious Disease 2001;33:1010-4.
 13. Rodríguez A, Vázquez M, Zea C. Estudio de la serología en la artritis aguda. Aplicación a la práctica clínica. Rev. Clín. Esp. 2001. Vol201, nro 11:650-652.
 14. Wakefield D, McCluskey P, Verma M, Aziz K, Gatus B, Carr G. Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis. Arthritis & Rheumatism 1999, vol 42,no9, 1894-1897.
 15. Kvien TK, Gaston JSH, Bardia T, Butrimiene I, Dijkmans BAC, Leirisalo-Repo M. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis 2004; 63:1113-1119.
 16. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:655-658.
 17. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infections arthritis? Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; vol20, no3, pp419-433.
 18. Ortiz-Santamaría V. Manifestaciones osteomusculares en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Semen Fun Esp Reumatol 2005;6:119-24.
 19. Ferrándiz L, Herrera A, Pérez L, Camacho F. Síndrome de Reiter y sida. Piel 2004;19(8):442-7.