doi:10.5937/pramed1704043P

PREGLEDNI ČLANCI

ARTRITIS UROGENITALNE ILI ENTEROPATIJSKE PRIRODE - REITEROVA BOLEST

KORESPONDENT

ZLATICA MIRKOVIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija

✉ zlaticamirkovic@gmail.com

AUTORI

Petković-Mirković Zlatica 1, Mirković Jana 2, Milinić S 1, Novaković Tatjana 1, Dejanović Bogdan 1, Nikolic Gordana 1, Fajertag T3, Janković G 4

1 Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrivica
2 Klinika za Očne bolesti, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica
3 Zdravstveni centar, Kosovska Mitrovica
4 Opšta bolnica Sveti Luka , Smederevo

SAŽETAK

Pominjanje artritisa koji se javlja posle uretritisa ili dijareje (dizenterije) potiče još iz perioda pre naše ere. Benjamin Brodie je 1818. godine objavio rezultate lečenja pet bolesnika koji su imali sve odlike Reiterove bolesti (RB) : uretritis, konjuktivitis, artritis. Od predloženih brojnih dijagnostičkih kriterijuma smatramo da je za praktične svrhe najpogodniji sledeći: posturetritisni ili postenterokolitisni artritis je Reiterova bolest (RB). Nalaz hlamidija u sinovijskoj tečnosti ili sinovijskom tkivu ukazuje da bi artritis u Reiterovoj Bolesti mogao biti infekcijske a ne reaktivne prirode.

Ključne reči: Reiterova bolest, hlamidija, sinovija, artritis

UVOD

Reiterova bolest (RB) je sindrom nepoznatog uzroka, kojeg karakteriše pojava rekurentnog nesupurativnog poliartritisa sa pretežnom lokalizacijom u zglobovima donjih ekstremiteta i donjeg dela urogenitalnog trakta, koje se najčešće manifestuje seropurulentnim uretritisom.

Prvi opis kliničkih manifestacija i ishoda ovog sindroma dao je engleski lekar Benjamin Brodie 1818. god. Reiterova bolest , koja je u suštini postenterokolitisni ili posturetritisni artritis, verovatno je stara koliko i čovečanstvo jer nema sumnje, akutne infekcije digestivnog i urogenitalnog trakta su pratile čoveka od pamtiveka.

Naziv Reiterova bolest uveden je 1969. godine, odnosi se na artritis koji ima sledeće odlike: prethdi mu infekcija poznate prirode, latentni period izmedju početka infekje i početka artriisa iznosi najčešće 7 do 20 dana, uzročnik prethodne infekcije se nalazi u zglobu. Reumatska groznica i RB su navedeni kao tipični primeri reaktivnog artritisa(1).

Iako se više od 30 godina Reiterova bolest shvata kao reaktivni artritis i poslednjih godina je naziv,, reaktivni artritis,, prihvaćen kao sinonim za RB. Vise od 40 godina sakupljaju se dokazi da je RB infekcijski artritis, odnosno, da se u sinovijskoj tečnosti ili u sinovijskom tkivu nalaze živi mikroorganizmi ili njihovi antigeni delovi, sto se pre svega odnosi na hlamidiju (chlamydia trachomonas), (9).

Obično se kod mladjih odraslih mučkaraca javlja RB (najčešće izmedju 20. i 40. godine života), retko kod žena. Odnos muških prema ženskim bolesnicima je 50:1, dok se kod dece vrlo retko javlja.

ETIOPATOGENETSKE KARAKTERISTIKE

Za etiopatogenezu RB odgovorni su infektivni agensi, genetska predispozicija i za sada, hipotetični imunološki mehanizam (2,3). Prouzrokovači urogenitalnog oblika su: Chlamydia trachomisas i genitalne mikoplazme, a enterokolitisnog: Shigela, Salmonella, Yersinia i Campilobacter jejuni (4,5). Smatra se da je Chlamydia trachomatis (CT) glavni izazivač RB odnosno urogenitalnog oblika reaktivnog artritisa, ali nije jasan način na koji hlamidijska infekcija dovodi do razvoja RB, a naročito do recidiva i hroničnog artritisa. Hlamidijske inkluzije u sinoviji otkrivene su elektronskim mikroskopom direktno, ili imunocitohemijskom identifikacijom hlamidijskog antigena. U zglobovima obolelih imunohistološkim analizama otkriveni su antigeni delovi hlamidija, a lančanom reakcijom polimeraze i tehnikom hibridizacije i hlamidijske nukleinske kiseline.

Nalaz hlamidija u sinovijskoj tečnosti ili sinovijskom tkivu ukazuje da bi artritis u RB mogao biti infekcijske a ne reaktivne prirode.

Postoje brojni literarni podaci (6) koji govore da se hlamidija i njeni delovi nalaze u sinoviji ili sinovijskoj tešnosti bolesnika sa RB, što pokazuje i tabela br. 1.

Tabela 1. Izolovanje hlamidija iz sinovije ili sinovijske tečnosti

Autori	Broj bolesnika sa RB	Broj bolesnika sa pozitivnim nalazom
Dunlop i sar 1966.	4	1
Schachter i sar 1966.	4	4
Amor i sar, 1976.	10	8
Dunlop i sar, 1969.	4	3
Engleman i sar, 1969.	34	6
Ford i sar, 1969.	9	0
Ostrel i sar, 1971.	11	2
Vaunghan-Jackson i sar,, 1972.	9	0
. Gordon i sar,1973.	12	0
Harisijades i sar, 1975.	19	0
Vilppula i sar, 1982.	26	1
Keat i sar, 1987.	8	5
Shubin i sar, 1986.	42	26
Pavlica, 1997.	18	4

Recidivi artritisa i hronični artritis nastaju zbog dugotrajnog prisustva hlamidija u zglobu, što objašnjava i pojava recidiva artritisa kod osoba koje nisu imale recidiv urogenitalne

infekcije. Hlamidije, odnosno, retikularna tela koja se nalaze u makrofagnim ćelijama ili fibroblastima sinovije zgloba, izmenjene su biološki, morfološki (atipični, aberantni oblik) i biohemijski (smanjena ekspresija antigena hlamidijske membrane), (7). Iako antigen HLA-B27 ima prognostički značaj, njegova uloga u patogenezi spondiloartropatija, a posebno u patogenezi RB, nije jasna. Dijagnostička vrednost nalaza B27 antigena za RB je 70-80% (razlika izmedju prevalence B27 antigena u bolesti i u populaciji), kada se isključe druge "B27 pozitivne bolesti". Nalaz ili odsustvo B27 antigena ne potvrdjuje, odnosno, ne isključuje dijanozu bolesti, već pomaže lekaru u odlučivanju. Navodi se da B27 pozitivni bolesnici imaju teži oblik i lošiju prognozu bolesti, kod kojih postoji mogućnost razvoja sakroiliitisa i hroničnog artritisa (6). Bolesnici koji su B27 negativni neće oboleti od težeg oblika bolesti tj. neće imati hronični tok RB i kod njih bolest neće zahvatiti aksijalni skelet.

Učestalost HLA-B27 antigena (tabela 2) zavisi od oblika bolesti (8).

Tabela 2. Učestalost HLA-B27 antigena u Reiterovom sindromu

Reiterov sindrom podgrupe	Procenat B-27 + bolesnika
Svi bolesnici	90
Samo sa perifernim artritisom	70
Sa sakroilijačnim artritisom	97
Sa spondilitisom	100

KLINIČKE MANIFESTACIJE

U toku bolesti obično postoje opšti simotomi: malaksalost, gubitak apetita, gubitak telesne težine i povišena telesna temperatura do 39 stepeni, koja traje do nekoliko nedelja. Reiterova bolest se klasično opisuje kao trijas koji se sastoji od uretritisa, konjuktivitisa i artritisa, često se trijasu dodaje i četvrta manifestacija bolesti- mukokutane promene (stomatisis, balanitis, keratodermija). Moguće očne promene (uretritis, konjuktivitis, cistitis) sa promenama lokomotornog sistema (artritis perifernih zglobova, sakroilijačni artritis, entezopatije, tenosinovitis, burzitis, spondilitis) i kožne i sluznice (stomatitis, balanitis, keratodermija).

Artritis je najvažniji znak, jer pričinjava najveće tegobe, najduže traje i u hroničnom obliku bolesti, stvara najveće funkcijske probleme. Počinje 5 do 15 dana posle početka akutne urogenitalne ili gastrointestinalne infekcije i ima subakutan tok.

Obično je lokalizovan u više zglobova, najčešće u kolenskim, skočnim, metatarzofalangnim i sakroilijačnim zglobovima, jednostrano ili obostrano, redje u ručnim i metakarpofalangnim zglobovima (9). Bolest se može ispoljiti na više načina: od trijasa ili tetrade (trijas + mukokutane promene), preko oblika sa dva znaka bolesti – najčešće uretritisa i artritisa ili akutnog (gastro) enterokolitisa i artritisa, ali i drugih kombinacija (artritis + balanitis, artritis + konjuktivitis, artritis + iritis, uretritis + konjuktivitis, uretritis + artralgije ili bursitis ili tendinitis – do monosimptomatskog oblika sa afekcijom lokomotornog sistema (atritis perifernih zglobova, sakroilijačni artritis, entezopatije, daktilitis, tenosinovitis, burzitis, spondilitis), kao jednom kliničkom manifestacijom bolesti (10).Učestalost simptoma i znakova Reiterove bolesti prikazani su u tebeli 3.

Tabela 3 - Učestalost simptoma i znakova Reiterove bolesti (8).

Simptom / znak	% bolesnika
Artritis	100
Uretritis	50 – 100
Konjuktivitis	30 – 90
Akutni prednji uveitis	20 – 48
Akutna dijarea	10 – 30
Keratodermija	10 – 30
Circinantni balanitis	20 – 50
Stomatitis	10 – 40
Bol u peti	50
Bol u krsnom predelu	50

Laboratorijski nalazi su nespecifični i bez dijagnostičkog značaja. U akutnoj fazi, u recidivu blesti, kao i u pogoršanju hroničnog oblika povećani su nespecifični pokazatelji zapaljenja, sedimentacija eritrocita, fibrinogen, C-reaktivni protein, haptoglobin i alfa 2 globulin.Ponekad postoji umerena leukocitoza, a u težim oblicima sideropenijska anemija. Reumatoidni faktor klase IgM ne nalazi se u krvi. Imunoglobulini i imunski kompleksi, najčešće su u granicama normalnih vrednosti, dok komplement može biti povećan. U kulturi brisa uretre, cerviksa, konjuktive, eksprimata prostate i sinovijske tečnosti mogu se izolovati Ch. trichomonas i genitalne mikoplazme, a koprokulturom Yersinia, Shigela i Campylobacter (11). Serološkim testovima moguće je utvrditi aktuelnu ili raniju infekciju. Citološki pregled sinovijske tečnosti ukazuje na inflamacijsku prirodu izliva bez posebnih specifičnosti za RB.

Radiološki nalazi zavise od dužine trajanja i lokalizacije artritisa. U početku RB sem periartikularnog otoka mekog tkiva i proširenja zglobnog prostora zbog prisustva izliva, nema radioloških promena. Kod težih, dugotrajnih ili rekurentnih slučajeva postoje kortikalne erozije, razaranje zglobne hrskavice sa suženjem zglobnog prostora i jukstaartikularna i periostalna reakcija (periosti-

tis), najčešće na metatarzofalangealnim i interfalangealnim zglobovima stopala, tarzalnim i skočnim zglobovima. Često se nalazi sakroileitis, jednostran ili obostran, koji se, kada je obostran, ne može razlikovati od sakroileitisa Bechterevljeve bolesti. Kod težih formi, u retkim slučajevima, nalaze se destruktivne promene, naročito na metatarzofalangealnim zglobovima i interfalangealnim zglobovima palaca stopala. Destruktivne promene mogu dovesti do subluksacija i ankiloze.

Promene na trnu petne kosti pokazuju trn kao, nehomogen, neoštar, ponekad i magličast. Ovakav trn petne kosti se može videti samo u toku Reitrovog sindroma. Medjutim, trn petne kosti može imati i drugi izgled, odnosno može biti nehomogen i oštar. Periostalne promene na plantarnoj i zadnoj strani petne kosti sa nehomogenim i neoštrim trnom petne kosti su karakteristične promene za Reiterovu bolest.

U bolesnika sa hroničnim oblikom Reiterove bolesti mogu se videti promene na kičmenom stubu – spondilitis. Promene su najčešće na kičmenim pršljenovima u vidu nemarginalnih, grubih i asimetričnih sindesmofita (12).

DIJAGNOZNI KRITERIJUMI

Dijagnoza Reiterove bolesti je laka kada su prisutni simptomi i znaci bolesti (uretritis, kolitis, artritis, mukokutane promene) teža je u nepotpunom ili monosimptomatskom obliku bolesti. Pojedine manifestacije bolesti mogu se ispoljavati sukcesivno u različitim intervalima. Dosadašnje kliničko iskustvo pokazalo je da se dijagnoza RB, odnosno reaktivnog artritisa urogenitalnog ili enteropatijskog oblika postavljena na osnovu različitih kriterijuma: a). od zahteva za potpuni trijas (artritis, konjuktivitis, uretritis), b). preko najčešćih: da artritis koji se javlja posle akutnog uretritisa / cervicitisa ili akutnog enterokolitisa, predstavlja RB (13), do c). nalaza samo artritisa neobjašnjive prirode koji je lokalizovan u do 6 zglobova i traje do 2 meseca (14).

Dijagnostička vrednost inflamatornog bola u kičmi i ekstraartikularni nalazi, uključujući konjuktivitis, balanitis i keratodermu blenoragiku, nije evaluirana sistemski u dugotrajnim studijama (17).

OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA

Lečenje artritisa u Reiterevoj bolest je simptomatsko i zavisi od oblika i trajanja artritisa, odnosno, sprovodi se po istim principima kao i kod drugih zapaljenskih reumatskih bolesti (15). Obolelog najpre treba hospitalizovati i akutno inflamirane zglobove po potrebi imobilisati u toku 15 -20 dana. Osnovni principi lečenja RB su: edukacija bolesnika, opšte mere, medikamentno lečenje, fizičke procedure, hirurško lečenje, prevencija recidiva.

Kako u akutnoj tako u hroničnoj RB lečenje se sprovodi antiinflamatornim i imunosupresivnim lekovima. Ukoliko ne postoje kontraindikacije, u akutnoj fazi bolesti za lečenje se koriste nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAL), u maksimalnoj antiinflamacijskoj dozi i kontinuirano (16, 17). Kod perzistiranja simptomatologije bolesti primenjuju se oralno glikokortikoidi, kao i intraartikularno (IA) u redukciji zglobne inflamacije. Kod bolesnika koji nisu povoljno reagovali na lečenje NSAL za četiri nedelje i koji zahtevaju više od 7,5 mg glikokortikoida za period od 3 do 6 meseci indikovano je lečenje lekovima koji modifikuju bolest (LMBT).

Nebiološkim lekovima koji modifikuju bolest (Sulfosalazin-SSZ i Metotreksat-MTX), lečenje traje najmanje 4 meseca, u maksimalnoj dozi koja se toleriše. Ukoliko nema odgovora na nebiološki LMB, prema iskustvu kliničara, prelazi se na alternativni lek ili direktno na primenu bioloških lekova, odnosno, ukoliko bolesnici ne reaguju ili imaju kontraindikacije na SSZ i MTX koriste se anti TNF inhibitori (Etanercept ili Infliximab). Ukoliko nema odgovora na biološki lek u periodu od 3 meseca prelazi se na drugi TNF inhibitor. Lečenje može da se isključi kod bolesnika u remisisji osnovne bolesti koja je postignuta TNF inhibitorom (i traje najmanje 3 meseca), a lek se ponovo uvodi u terapiju ako je došlo do egzacerbacije (18, 19).

Prevencija je, bez sumnje, zlatno pravilo medicine i glavna pouka života, varira u zavisnosti od uzročnika i genetskih svojstava bolesnika (20). Prevencija RB se sastoji u izbegavanju više seksualnih partnera, lečenju urogenitalne (venerične) infekcije (i kod seksualnog partnera). Za prevenciju recidiva hlamidijskog reaktivnog artritisa treba odmah (u toku prva tri dana!) lečiti recidiv akutne urogenitalne infekcije.

ZAKLJUČAK

Kod svakog mladjeg bolesnika sa oligoartritisom donjih ekstremiteta koji je počeo akutno, treba pomišljati na Reiterovu bolest. Podatak ili dokaz o prethodnoj urinarnoj ili enterokolitisnoj infekciji potvrdjuje dijagnozu, a u slučajevima oligosimptomatske (subkliničke) prethodne infekcije druge karakteristike afekcije lokomotornog sistema, ranije navedene (inflamacijski bol u lumbosakralnom predelu, entezopatije pete, daktilitis, lokalizacija artritisa u 2. i 3. metatarzofalangnom zglobu – sve to pretežno jednostrano), ukazuju na pravu prirodu bolesti, pri čemu i nalaz B 27 antigena pripomaže krajnjoj dijagnozi.

U zaključku možemo reći da postavljanje blagovremene i tačne dijagnoze RB ima višestruki značaj:

- psihološki, za bolesnika: zna se priroda bolesti;
- ne rade se nepotrebna, invazivna ili skupa ispitivanja;
- za prognozu toka i ishoda bolesti, kao i radne sposobnosti;
- sprovodi se odgovarajuće lečenje.

LITERATURA

1. Ahvonen P.Sievers K. Aho K.Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Acta Rheumatol Scand 1969;15:232.
2. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. N Engl J Med 1983; 309: 1606-15.
3. Brewerton DA, Caffrey M, Nichollas A, Walters D, Oates JK, James DC. Reiter's disease and HLA-B27. Lancet 1973; 2: 996-8.
4. Peterson MC. Rheumatic manifestations of Campylobacter jejuni and C. fetus infection in adults. Scand J Rheumatol 1994; 23: 167-70.

5. Peterson M C. Rheumatic manifestation of campilobacter jejuni and C. fetus infection in adults. Scand J Rheumatol 1994; 23: 167-70.
6. Zieidler H, Kuipres J, Kohler L Chlamydia-induced arthritis. Curr Open Rheumatol 2004; 16: 380-392.).
7. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hanu T et al. Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. Ann Rheum Dis 1997; 56: 516-520.
8. Pilipović N, Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000; 372-378 .
9. Mladenović V, Kerimović-Morina. Reiterova bolest Reaktivni artritis, Monografija, Institut za reumatologiju, Beograd, 2007.
10. Mladenović V. Monosimptomski oblik Reiterovog sindroma. Acta rheum Belgrad 1983;13; 53-62.
11. Pavlica Lj. Mitrović D, Popović M, Krstić Lj, Glišić B. Hlamidija i ureaplazma u sinovijskoj tečnosti bolesnika sa artritisom. Acta Rheumatol. Belgrad 1993; 23: 83-7.
12. Angelina Kićevac-Miljković Milutin Živković, Radiloški atlas reumatičnih bolesti 1984; 98: 97-102.
13. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo – Repo M. Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 193 infection. Ann Rheum Dis 2002; 61: 264-266.
14. Kvien TK, Gaston JSH, Bardin NT el al. Three month treatment of reactive arthritis with aiitrimycin a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis 2004; 63: 113-1119.
15. Toivanen A. Reactive arthritis: clinical features and treatment .In Holchberg M C, Silman A J, Smolen J C, Weinblatt M E, Weisman M H, editors. Rheumatology. Edonburgh Mosbay 2003. p. 1233-40.
16. Yu DT, Fan PT. Reiters Syndrome, Undifferendet spondyloarthropathy, and Rheactive arthritis. U: Kellys Textbook of Rheumatology, eds Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Ruddy S, Sledge CB, Elseviere, Philadelphia, 2005; 1142-1154.
17. 17. Keat A, Toivanen A. Reactive arthritis: clinikal features and treatment. U: Rheumatology, eds Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JC, Weinblat ME, Weisman MH. Mosby-Elseviere, 2008:1083-1096.
18. Meyer A, Chatelus E, , Wendling D, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor alpfa therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. Arthritis Rheum 2011; 63:1274.
19. David T Yu, Joachim Sieper, Paul L. Romain, Reactive arthritis. Apr. 2015.
20. HannuT.Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 21:386.

ENGLISH

ARTHRITIS FOLLOWS AN ACUTE UROGENITAL OR INTESTINAL REITERS DISEASE

Petković-Mirković Z1, Mirković J2 ,Milinić S1, Novaković T 1, Dejanović Bogdan 1, Nikolic Gordana 1 Fajertag T3, Janković G4

1Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica
2Clinic for Eye Disease, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica
3Health Center, Kosovska Mitrovica
4General Hospital, St. Luka , Smederevo

SUMMARY
Arthritis following dyzentery or urethritis was mentioned before our era and later by many others. In 1818 Benjamin Brodie described 5 patients with typical „ Reiters disease”: urethritis, conjunctivitis, arthritis. Many diagnostic criteria for Reiters disease / reactive arthritis have been proposed for practical purpose the most acceeptable is the folowing one: posturethritic or postenterocolitic arthritis is Reiters disease / reactive arthritis. The findings of Chlamydiy from the synovia or in the synovial fluid of itients with RD suggest that arthritis may be of infective but not of reactive origin.
Key words: Reiters disease, Chlamydia, synovia, arthritis