

# Postępy w diagnostyce i leczeniu reaktywnego zapalenia stawów

## *Advances in diagnosis and treatment of reactive arthritis*

Brygida Kwiatkowska, Maria Maślińska

Oddział Wczesnej Diagnostyki Zapalenia Stawów Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

**Słowa kluczowe:** reaktywne zapalenie stawów, zespół Reitera, spondyloartropatie, zapalenie stawów związane z infekcją.

**Key words:** reactive arthritis, Reiter's syndrome, spondyloarthropathies, infection related arthritis.

### Streszczenie

Reaktywne zapalenie stawów (*reactive arthritis* – ReA) należy do seronegatywnych spondyloartropatii. Jest to autoimmunologiczne zapalenie stawów, poprzedzone najczęściej infekcją bakteryjną układu pokarmowego lub moczowo-płciowego. U 65–85% pacjentów chorujących na ReA stwierdza się obecność antygenu HLA-B27. Reaktywne zapalenie stawów jest chorobą o różnorodnej manifestacji klinicznej dotyczącej stawów obwodowych, kręgosłupa, skóry, narządu wzroku, układu pokarmowego i innych. Różnorodność objawów powoduje, że pacjenci, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, są leczeni przez lekarzy różnych specjalności.

Obraz kliniczny ReA jest podobny bez względu na rodzaj poprzedzającego go zakażenia, natomiast postępowanie terapeutyczne może być uzależnione od rodzaju bakterii będącej przyczyną wcześniejszej infekcji. Zakażenie *Chlamydia* może być zakażeniem przetrwałym i leczenie ReA indukowanego tymi bakteriami opiera się na antybiotykoterapii. W innych przypadkach zastosowanie antybiotyków budzi kontrowersje. Przebieg ReA może być ostry i często samoograniczający. U części pacjentów dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia stawów. Wczesne rozpoznanie reaktywnego zapalenia stawów i zastosowanie skutecznego leczenia może zapobiec rozwojowi przewlekłej postaci choroby i doprowadzić do całkowitego wyleczenia.

### Summary

Reactive arthritis (ReA) is one of the seronegative spondyloarthropathies. ReA is an autoimmune arthritis, frequently preceded by a bacterial infection of the gastrointestinal or genitourinary tract. In 65–85% of patients suffering from ReA, HLA-B27 antigen is present. ReA is a disease with diverse clinical manifestations of the peripheral joints, spine, skin, eyes, digestive and other systems. A variety of symptoms means that patients, especially at the initial stage of the disease, are treated by specialists of different fields of medicine.

The clinical picture of ReA is similar irrespective of the preceding infection type, but the therapy depends on the type of bacteria triggering the infection. Chlamydia infection may be persistent and treatment of Chlamydia-induced ReA is based on antibiotics. In other cases, the use of antibiotics is controversial. The course of ReA can be acute and often self-limiting. In some patients, a chronic arthritis develops. Early diagnosis of ReA and its effective treatment may prevent the development of chronic disease and lead to curing the disease completely.

### Wstęp

Pierwsze udokumentowane opisy wykazujące powiązania przebytego zakażenia z zapaleniem stawów przedstawił już Hipokrates (ok. 460 r. p.n.e.), pisząc, że „młodzieź nie ma podagry do czasu rozpoczęcia współżycia

seksualnego” (przez podagrę w tamtych czasach rozumiano każde ostre zapalenie stawów) [1]. Kolejny historyczny opis reaktywnego zapalenia stawów dotyczy Krzysztofa Kolumba (1494 r.), u którego po przebytej biegunce, prawdopodobnie w przebiegu zakażenia *Shigella flexneri*, rozwinę-

---

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Brygida Kwiatkowska, Oddział Wczesnej Diagnostyki Zapalenia Stawów, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 58 45, faks +48 22 844 42 41 wewn. 419, e-mail: kwiatkowskabrygida@gmail.com; OWDZS@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 1.08.2011 r.

to się zapalenie stawów kończyn dolnych, a w 1498 r. doszło do nawrotu choroby z zapaleniem spojówek [2]. W kolejnych latach można spotkać podobne opisy przypadków, których dokonali: w 1507 r. Pierre van Forest [3], w 1686 r. Sydenham [4], w 1776 r. Stoll [5] i w 1806 r. Yvan [6].

Pełnego opisu objawów typowych dla ReA dokonał po raz pierwszy w 1817 r. Benjamin Brodie. Przedstawił on 5 przypadków chorych z wyciekami ropnym z cewki moczowej, zapaleniem stawów kończyn dolnych i zapaleniem spojówek [7]. W 1897 r. Launois opisał zapalenie stawów ze zmianami skórnymi na podszwowej stronie stóp o typie *keratoderma blenorrhagica* [8], natomiast Cooper w 1842 r. wysunął koncepcję istnienia zależności między zakażeniem układu moczowo-płciowego a zapaleniem stawów, głównie kończyn dolnych [9]. W 1916 r. ukazały się jednocześnie dwie publikacje: Fiessingera i Leroya [10], opisująca 4 przypadki zapalenia cewki moczowej, zapalenia stawów, zapalenia spojówek i biegunki, nazwane „zespołem oczno-cewkowo-stawowym”, oraz Reitera, który odnotował podobne objawy u niemieckiego żołnierza po epizodzie krwistej biegunki [11]. Reiter wiązał objawy z zakażeniem *Treponema* (jednak nie wykonano wówczas żadnych badań potwierdzających to zakażenie).

Nazwa zespół Reitera, określająca objawy charakterystyczne dla reaktywnego zapalenia stawów, została wprowadzona do nazewnictwa medycznego w 1942 r. przez Waltera Bauera i Efraina Engelmana [12]. W 1969 r. zaproponowano używanie określenia reaktywne zapalenie stawów, a w 1977 r., po ujawnieniu zbrodni wojennych, jakich dopuścił się Hans Reiter (sądzony i skazany w procesie Norymberskim), ze względów etycznych zalecono niestosowanie nazwy zespół Reitera [13]. Liczba autorów używających tego określenia zmalała z 34% w 1998 r. do 18% w 2003 r. i 9% w 2007 r. [14].

## Kryteria rozpoznania

W 1981 r. opracowano kryteria ACR dla ReA, które opierają się na ocenie czułości i swoistości niektórych objawów, i tak:

- epizod zapalenia stawów trwający dłużej niż miesiąc wraz z zapaleniem cewki moczowej i/lub zapaleniem szyjki macicy cechuje się 84,3-procentową czułością i 98,2-procentową specyficznością,
- epizod zapalenia stawów trwający dłużej niż miesiąc i przebiegający z: zapaleniem cewki moczowej lub zapaleniem szyjki macicy, lub obustronnym zapaleniem spojówek, cechuje się 85,5-procentową czułością i 96,4-procentową specyficznością,
- epizod zapalenia stawów, zapalenia spojówek i zapalenia cewki moczowej cechuje się 50,6-procentową czułością i 98,8-procentową specyficznością,

- epizod zapalenia stawów trwający dłużej niż miesiąc z zapaleniem spojówek i zapaleniem cewki moczowej cechuje się 48,2-procentową czułością i 98,8-procentową specyficznością [15].

W 1995 r. w Berlinie na III Spotkaniu Międzynarodowej Grupy Badawczej ReA (*Third International Workshop on Reactive Arthritis*) przedstawiono propozycję innych kryteriów opierających się na występowaniu niesymetrycznego zapalenia stawów obwodowych, obejmującego kilka stawów (głównie kończyn dolnych) oraz na poprzedzających zapalenie stawów o 4 tygodnie bieguncie lub zapaleniu cewki moczowej. W przypadku udowodnionej klinicznie biegunki lub zapalenia cewki moczowej nie jest wymagane potwierdzenie laboratoryjne zakażenia, natomiast w przypadku niejasnego obrazu klinicznego przebytej infekcji poprzedzającej zapalenie stawów konieczne jest potwierdzenie laboratoryjne zakażenia.

Kryteriami wykluczającymi są: inne zdefiniowane zapalenia stawów z grupy spondyloartropatii, septyczne zapalenie stawów, zapalenie stawów wywołane przez kryształki, choroba z Lyme, paciorkowcowe reaktywne zapalenie stawów. Według przedstawionych kryteriów nie jest konieczne ustalenie obecności antygeny HLA-B27 i pozastawowych cech zespołu opisanego przez Reitera, takich jak zapalenie spojówek, nieinfekcyjne zapalenie cewki moczowej oraz zapalenie tęczy, zmiany skórne i objawy typowe dla spondyloartropatii: zapalny ból kręgosłupa, zapalenie przyczepów ścięgien. Jeśli jednak powyższe objawy są obecne, powinny zostać udokumentowane [16].

W 1999 r. na IV Spotkaniu Międzynarodowej Grupy Badawczej ReA ustalono, że termin „reaktywne zapalenie stawów” można stosować w odniesieniu do zapalenia stawów spełniającego kryteria dla spondyloartropatii i powiązanego z przebyciem zakażenia oraz obecnością antygeny HLA-B27. Dla innych zapaleń stawów powiązanych z przebyciem zakażenia, takich jak m.in. choroba z Lyme, gorączka reumatyczna, zalecono używanie pojęcia zapalenie stawów związane z infekcją (*infection related arthritis*) [17].

Przedstawione kryteria nie są jednak idealne. Nadal istnieje potrzeba opracowania kompleksowych i precyzyjnych kryteriów rozpoznania ReA.

## Patomechanizm reaktywnego zapalenia stawów

Do rozwoju reaktywnego zapalenia stawów przyczynia się wiele czynników: przetrwałość zakażenia bakteryjnego, obecność bakterii lub jej produktów w stawie, miejscowa odpowiedź immunologiczna, obecność antygeny HLA-B27, zmiana interakcji bakteria-gospodarz oraz zjawisko mimikry molekularnej i indukacja „autoimmunologicznego” zapalenia błony maziowej stawów.

Patogeneza ReA nie jest w pełni jasna. Rozważa się kilka hipotez na podstawie aktualnej wiedzy mikrobiologicznej, klinicznej i immunologicznej. Obecność DNA i mRNA *Chlamydia* można potwierdzić przy użyciu metody PCR w błonie maziowej stawów, nie stwierdza się jej jednak w surowicy pacjentów z wczesnym ReA. U ok. 65% pacjentów z ReA wywołanym zakażeniem *Chlamydia* i objawami odpowiadającymi opisanym przez Reitera oraz u 42% z innym obrazem ReA, jak również u 30% chorych z niesklasyfikowanym zapaleniem stawów potwierdza się obecność DNA w stawie [17, 18]. W zakażeniach wywołanych takimi patogenami, jak *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* czy *Chlamydia*, w błonie maziowej i płynie stawowym stwierdza się lipopolisacharydy (LPS) i białko szoku cieplnego hsp 61 kDa. Lipopolisacharydy *Yersinia* i *Salmonella* mogą utrzymywać się w stawie od 2 do 4 lat po przebytej infekcji [15–17].

Teoria artritogenego peptydu (*arthritogenic peptide*) zakłada, że antygeny bakteryjne wykazują homologię z antygenami gospodarza, a molekularna mimikra ma na celu wywołanie tolerancji immunologicznej na niektóre drobnoustroje. To podobieństwo antygenów może się stać przyczyną reakcji przeciwko własnym antygenom i wywołuje zapalenie – *synovitis*. Stwierdzono, że głównym celem odpowiedzi komórek T (CD4+) w reaktywnym zapaleniu stawów i przyczyną reakcji krzyżowej na autologiczne antygeny są artritogenne peptydy: hsp60, Hc1 *protein*, OMP (w zakażeniu *Chlamydia*). W ReA indukowanym przez *Yersinia* artritogenne są:  $\beta$  podjednostki kationowej ureazy, hsp 60 i rybosomalna proteina L23.

Bakteryjne lipopolisacharydy obecne w stawie (w zakażeniach *Yersinia*, *Salmonella*) silnie stymulują makrofagi do produkcji cytokin prozapalnych – TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, pobudzają syntezę czynników chemotaktycznych w chondrocytach, IL-8 oraz obniżają ekspresję C5aR. Powoduje to napływ leukocytów do błony maziowej i prowadzi do przewlekłego zapalenia. Aktywacja makrofagów przez LPS jest przyczyną uszkodzenia chrząstki przez kolagenazy i proteazy. Szczególną rolę w opisanych procesach przypisuje się obecności antygeny HLA-B27. W teorii artritogenego peptydu bakteryjny lub własny peptyd jest prezentowany przez antygen HLA-B27 cytotoksycznym limfocytom T. Dowiedzono, że lipopolisacharydowe antygeny bakteryjne wykazują podobieństwo z epitopami antygeny HLA-B27, co odpowiada zjawisku molekularnej mimikry. Ta krzyżowa reakcja może doprowadzić do tolerancji, ale i przetrwałości zakażenia.

U osób HLA-B27(+) może też dochodzić do upośledzenia eliminacji zainfekowanych makrofagów. Wykazano, że u chorych z antygenem HLA-B27 częściej rozwija się zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (*sacroiliitis*), zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*) i zapalenie przyczepów ścięgien (*enthesitis*). Dotyczy to nie tylko ReA stawów, lecz

także innych chorób z grupy spondyloartropatii seronegatywnych [18]. Znane jest powiązanie seronegatywnych spondyloartropatii z obecnością antygeny HLA-B27. Antygen ten jest wykrywany u 48% pacjentów z ReA, w 78% w grupie chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Wykazano również zależność rozwoju ReA od antygeny HLA-B27 w przypadku zakażeń *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, które określono jako ReA HLA-B27-zależne. Nie potwierdzono takiej zależności dla drobnoustrojów *Borrelia*, *Brucella*, *Haemophilus* czy *Ureaplasma* [19]. Antygen HLA-Bw62 wykazano u 34% chorych z ReA i u 25% chorych na ZZSK (HLA-B27-negatywnych). Stwierdzono, że antygen HLA-Bw62 występuje u chorych z ReA, szczególnie z objawami z przewodu pokarmowego i towarzyszącą entezopatią, oraz u chorych z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych [20].

U pacjentów HLA-B27-negatywnych z ReA mogą być obecne inne antygeny: HLA-B7, Bw22, B40, B42 i B60. W populacji japońskiej antygen HLA-B27 występuje rzadziej, znacznie częściej zaś antygen HLA-B51, który jest powiązany z występowaniem choroby Behçeta. W tej populacji są opisane przypadki pacjentów z ReA HLA-B27-negatywnych z obecnym antygenem HLA-B51 [21].

W ReA obserwuje się upośledzoną antybakteryjną odpowiedź komórek Th1, a tym samym upośledzenie produkcji cytokin Th1-zależnych – IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, co powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy odpowiedzią Th1/Th2 z przewagą cytokin Th2-zależnych – IL-4, IL-10. U części pacjentów z ReA obserwuje się też obniżenie sekrecji TNF- $\alpha$  i w tej grupie chorych wydłuża się czas trwania choroby. Opisane zjawiska są przyczyną upośledzenia eliminacji bakterii i powodują ich przetrwanie w stawach. W płynie stawowym chorych z ReA wykazano zwiększone stężenie IL-17, TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$ ), IL-6 i interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) w porównaniu z chorymi na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), przy czym stężenie IL-10 i IL-12p40 było porównywalne w obu chorobach. U chorych na ReA stężenia IL-17, IL-6, IFN- $\gamma$  i IL-10 w płynie stawowym są większe niż w surowicy. Stosunek stężenia IFN- $\gamma$  do stężenia IL-10 w płynie stawowym jest istotnie wyższy u chorych na ReA w porównaniu z chorymi na RZS. Duże stężenia IL-17, IL-6, TGF- $\beta$  i IFN- $\gamma$  u chorych na ReA w porównaniu z chorymi na RZS sugerują, że w tworzeniu się zapalenia kluczową rolę odgrywają komórki Th1 i Th17 [22].

## Postępy w diagnostyce reaktywnego zapalenia stawów

Rozpoznanie ReA polega na wykryciu czynnika infekcyjnego indukującego to zapalenie i wykazaniu niesymetrycznego zapalenia stawów po przebytej infekcji.

**Diagnostyka zakażeń *Chlamydia*.** Na podstawie badań serologicznych wykazano, że *Chlamydia trachomatis* jest

patogenem wykrywanym u 50% chorych na ReA z przebyłym zakażeniem układu moczowego, w tym u 12–22% bez objawów klinicznych zakażenia. Często też dochodzi do zakażeń mieszanych *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* i *Chlamydia psittaci*, które stwierdza się u 35% chorych z zapaleniem spojówek [23]. U 7–10% chorych za rozwój ReA odpowiedzialna jest *Ch. pneumoniae*. Wykazano również współwystępowanie zakażeń *Ch. trachomatis* i *Ch. pneumoniae* u chorych na tzw. nieodróżnioną spondyloartropatię [24]. Badania serologiczne wykorzystywane do potwierdzenia zakażeń *Ch. trachomatis* są często trudne do interpretacji, gdyż wykazują duże stężenie przeciwciał w grupie osób zdrowych i reakcję krzyżową z przeciwciałami dla *Ch. pneumoniae*. Nie należy opierać się tylko na obecności przeciwciał w klasie IgG, gdyż te mogą się utrzymywać wiele miesięcy od przebytego zakażenia. Diagnostyka serologiczna powinna bazować również na oznaczaniu przeciwciał w klasie IgM i IgA, których obecność potwierdza ostrą lub przewlekłą infekcję. Poziom tych przeciwciał powinien być powyżej 2 odchyień standardowych dla grupy kontrolnej. Czulość i swoistość testów używanych obecnie jest stała i wynosi odpowiednio 78% i 73%. Oceniając zatem stan pacjenta z zapaleniem stawów, mogącym odpowiadać ReA, z objawami zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy, prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania wynosi 77%, a u chorych bez tych objawów tylko 31–59%.

Innymi testami służącymi do potwierdzenia zakażeń *Chlamydia* są badania wykrywające DNA lub RNA bakterii w moczu, wymazie z cewki moczowej i szyjki macicy metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polimerase chain reaction* – PCR) lub reakcji łańcuchowej ligazy (*ligase chain reaction* – LCR). Czulość tego badania wynosi 96%. W ReA indukowanym zakażeniem *Chlamydia* swoistość tej metody jest oceniana na ok. 50%. Wynika to z częstego wykrywania tej bakterii w drogach moczowych w grupie wiekowej aktywnej seksualnie [25]. Inną możliwością diagnostyczną jest wykrywanie DNA *Ch. trachomatis* w płynie stawowym. Swoistość tej metody wynosi 96%, natomiast czulość 80%. Jest to spowodowane niewykrywaniem DNA tej bakterii w płynie stawowym u chorych z wczesnym ReA z efektywną odpowiedzią komórkową (nie ma przetrwania bakterii w strukturach stawu) [26, 27].

**Diagnostyka zakażeń *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter* i *Shigella*.** Badania bakteriologiczne kału w przypadku ReA indukowanych zakażeniem *Yersinia* i *Salmonella* są przydatne tylko przy współistniejących biegunkach. Dodatnie posiewy kału na te bakterie stwierdzane są tylko u 9% chorych z objawami biegunki w ciągu 4 tygodni od zapalenia stawów [28]. Diagnostyka tych zakażeń oparta jest więc głównie na badaniach serologicznych. W ReA indukowanych zakażeniami *Yersinia* u 100% chorych stwierdza się przeciwciała w klasie IgG i IgA. Przetrwałość przeciw-

ciał w klasie IgA dla *Yersinia* odnotowuje się u 84% chorych na ReA i obserwuje od pierwszych objawów zakażenia przez 14 do 16 miesięcy, a ich podwyższone miano koreluje z zaostrzeniem zapalenia stawów. U osób bez zapalenia stawów przeciwciała te zanikają po 5 miesiącach. U chorych na ReA indukowanym *Yersinia* oraz u chorych bez zapalenia stawów przeciwciała w klasie IgG mogą się utrzymywać bardzo długo (bez czynnego zakażenia), ale u chorych bez zapalenia stawów nie współistnieją z obecnością przeciwciał w klasie IgA. Przeciwciała w klasie IgM utrzymują się w organizmie tylko od 1 do 3 miesięcy od początku zakażenia. Zalecane jest zatem oznaczanie przeciwciał w klasie IgG, IgM i IgA w przypadku ostrego ReA oraz IgG i IgA w przypadku przewlekłego ReA. W ReA indukowanym zakażeniem *Salmonella* posiewy kału okazują się również mało przydatne i są pozytywne tylko u 4% chorych – zarówno z utrzymującą się biegunką, jak i bez biegunki. Powszechnie wykorzystuje się oznaczanie przeciwciał, które cechuje duża czulość (ok. 92%) i swoistość (ok. 98%). W ReA indukowanym zakażeniem *Salmonella* przeciwciała wszystkich klas mogą utrzymywać się w surowicy bardzo długo (9–14 miesięcy). Patogeny *Yersinia* i *Salmonella* mogą przetrwać w organizmie przez wiele miesięcy lub lat i być obecne we krwi obwodowej, stymulując wytwarzanie przeciwciał w klasie IgA i/lub IgM. DNA tych bakterii jest wykrywane wewnątrz stawu bardzo rzadko, co potwierdza, że rezerwuarem dla nich jest błona śluzowa i węzły chłonne. Oznaczanie DNA tych bakterii w błonie maziowej czy płynie stawowym nie ma więc znaczenia dla rozpoznania ReA indukowanego przez te bakterie [29]. Nie ma jeszcze dobrze opracowanych metod diagnostycznych dla zakażeń *Campylobacter* i *Shigella*. W przypadku zakażeń *Campylobacter* można się opierać na badaniach bakteriologicznych kału (przy współistniejących objawach brzusznych) lub na badaniach serologicznych. Przy potwierdzeniu zakażenia obecność przeciwciał w klasie IgA cechuje się większą swoistością niż obecność przeciwciał w klasie IgM [30].

**Oznaczenie obecności antygenu HLA-B27.** Oznaczenie obecności antygenu HLA-B27 przy objawach sugerujących ReA i wykluczeniu innych rozpoznań zwiększa prawdopodobieństwo postawienia prawidłowej diagnozy z 40% do 69%. Dołączenie badań serologicznych zwiększa możliwość prawidłowego rozpoznania ReA do ok. 80% [31].

**Znaczenie badania ultrasonograficznego (USG).** Ultrasonografia jest badaniem tanim, nieinwazyjnym, dającym możliwość wczesnego wykrycia zmian zapalnych błony maziowej w stawach obwodowych oraz zmian zapalnych przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W badaniu USG znacznie wcześniej można stwierdzić nadżerki i reakcję kościotworzenia w miejscu przyczepów ścięgniastych. Obecność zmian o charakterze *enthesitis* może sugerować ReA, ale nie może decydować o tym rozpoznaniu, gdyż zmia-

ny tego typu mogą występować w innych chorobach. Zapalenie przyczepów ścięgnistych może zaś w znacznym stopniu decydować o rozpoznaniu spondyloartropatii (czułość 76,5%, swoistość 81,3%), ponieważ tylko u 20% chorych z objawami *enthesitis* nie potwierdza się spondyloartropatii [32].

**Badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI).** W ReA badanie MRI powinno być wykonywane w celu wykrycia wczesnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub w stawach kręgosłupa. Obrzęk szpiku stwierdzany w badaniu MRI może wyprzedzać zmiany radiologiczne czasami o kilka lat [33].

## Zasady leczenia reaktywnego zapalenia stawów

### Zalecenia ogólne

U chorych na ReA zaleca się ograniczenie aktywności fizycznej, zwłaszcza chodzenia przy zajęciu stawów kończyn dolnych. Bardzo ważne jest stosowanie fizyko- i kinezyterapii wraz z leczeniem farmakologicznym. Celem postępowania terapeutycznego w ReA jest zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych, leczenie przeciwzapalne i w miarę możliwości także eradykacja zakażenia.

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stanowi podstawę terapii w początkowym okresie diagnostycznym, natomiast przedłużanie terapii tymi lekami jest wskazane w przypadku utrzymywania się objawów zapalenia. Około 20–25% chorych na ReA nie odczuwa poprawy po stosowaniu leków z tej grupy.

### Glikokortykosteroidy

Stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) jest zalecane tylko dostawowo (po wykluczeniu ropnego zapalenia stawów), w celu opanowania objawów zapalenia błony maziowej. Ogólna glikokortykoterapia doustna może wydłużać okres eliminacji zakażenia, nie wpływa jednak na aktywność kliniczną choroby i wyrażaną wskaźnikami laboratoryjnymi. Dobre efekty terapeutyczne można uzyskać przy podaniu GKS do stawów krzyżowo-biodrowych i rozciągnięta podeszwowego w przypadku ich zajęcia [34].

### Leki modyfikujące przebieg choroby

Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy należą: sulfasalazyna, metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, leflunomid. Badania porównawcze w pracy Clegg i wsp. wykazały większą skuteczność sulfasalazyny w leczeniu postaci obwodowej reaktywnego zapalenia stawów niż w postaci osiowej [35]. U pacjentów z zapaleniem stawów kręgosłupa

stosowanie metotreksatu zapobiega powstawaniu zmian nadżerkowych w stawach obwodowych i skostnieniu kręgosłupa [36].

### Leki biologiczne

Dotąd nie przeprowadzono badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków biologicznych z grupy anty-TNF- $\alpha$  w leczeniu ReA. Pojedyncze publikacje dotyczą infliksymabu oraz etanerceptu i wykazują dużą skuteczność tych leków [37–39]. Z uwagi na ryzyko rozszerzenia się utajonego zakażenia przede wszystkim *Yersinia* czy *Chlamydia* stosowanie leków biologicznych z grupy anty-TNF- $\alpha$  w ReA jest ograniczone do przewlekłych postaci choroby, w których leki modyfikujące przebieg choroby były nieskuteczne. Rozwój badań nad patogenezą ReA może się przyczynić do stworzenia nowych celów terapeutycznych zależnych od aktywności cytokin prozapalnych w ReA [17].

### Antybiotykoterapia

Stosowanie antybiotyków w reaktywnym zapaleniu stawów nadal budzi wiele kontrowersji. Eradykacja bakterii wywołującej ReA powinna poprawiać rokowanie bądź zapobiegać nawrotom lub przejściu w fazę przewlekłą ReA. Badania wykazują różne rezultaty stosowania antybiotyków w przypadku ReA w następstwie zakażenia układu moczowo-płciowego, a inne w przypadku ReA w następstwie wcześniejszego zakażenia *Enterobacteriaceae*. W ostatnich latach wykazano, że stosowanie antybiotyków w zakażeniach układu moczowo-płciowego u chorych z antygenem HLA-B27 znacznie zmniejsza częstość rozwoju ReA z 37% do 10% w tej grupie chorych [40]. Ważne jest, aby partner seksualny był leczony jednocześnie z chorym, u którego stwierdza się zakażenie *Chlamydia*. Badanie Lauhio i wsp. z zastosowaniem limescykliny przez 3 miesiące u chorych z ostrym ReA indukowanym zakażeniem *Chlamydia* wykazało korzystny wpływ terapeutyczny na zapalenie stawów ze zmniejszeniem się wartości OB i normalizacją CRP w grupie leczonej antybiotykiem [41]. W ostrym ReA indukowanym zakażeniem *Chlamydia* dobre efekty opisywano również po stosowaniu tetracyklin lub ciprofloksacyny przez 4–12 tygodni. Dopiero badania ostatnich lat wykazały dużą skuteczność w eradykacji zakażenia *Chlamydia* przy użyciu skojarzonej antybiotykoterapii (azytromycyna + ryfampicyna) w badaniach *in vitro* [42], co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych z zastosowaniem ryfampicyny z doksycykliną [43]. Dużą skuteczność w eradykacji przewlekłych zakażeń *Chlamydia pneumoniae* wykazano w badaniach doświadczalnych z zastosowaniem terapii skojarzonej azytromycyny z ryfampicyną [44]. Eradykacja zakażeń *Chlamydia* wpływa na dalszy przebieg przewlekłego ReA, powodując zmniejszenie aktywności procesu

zapalnego i odczuwanych przez chorego dolegliwości oraz doprowadzając w niektórych przypadkach do całkowitej remisji choroby.

Stosowanie antybiotyków w ReA indukowanych *Enterobacteriaceae* budzi wiele kontrowersji. Istnieją badania wykazujące brak wpływu stosowanej antybiotykoterapii w ostrym lub przewlekłym ReA na przebieg choroby [45]. W innych badaniach natomiast 4–7-letnie odległe obserwacje chorych na ReA indukowane zakażeniem *Enterobacteriaceae*, leczonych przez 3 miesiące ciprofloksacyną, wykazały wpływ na przebieg ReA, szczególnie u chorych z obecnym antygenem HLA-B27, i możliwość zapobiegania rozwojowi przewlekłej postaci ReA [46]. Doniesienia te wymagają dalszych badań w tym kierunku.

### Piśmiennictwo

- Lloyd GE. Hippocratic writings. Pelican Books, New York 1978; 229.
- Allison DJ. Christopher Columbus: the first case of Reiter's disease in the old world? Lancet 1980; 2: 1309.
- Sharp JT. Reiter's syndrome. In: Arthritis and allied conditions. Hollander JH, Mc Carthy DJ (eds.). Lea and Febiger, Philadelphia 1979; 1223-1229.
- Sydenham T. The works of Thomas Sydenham MD. Translated by Latham RG. Sydenham Society II. London 1848. 257-259.
- Stoll M. De l'arthrite dysenterique. Arch Med Gen Trop 1868; 14: 29-30.
- Yvan AU. Observation sur une metastase de gonorrhoe. Ann Soc Med Prat de Montpellier 1806; 119-125.
- Brodie BC. Pathological and surgical observations on diseases of the joints. Longman, London 1818; 54.
- Launois MPE. Arthropaties recidivantes amythrophie generalize troubles trophiques multiples. D'origine blennofthalmique. Bull Mem Soc Med Hop 1897; 14: 93-104.
- Cooper A. On gonorrhoeal Rheumatism. On gonorrhoeal ophthalmia. Lancet 1824; 2: 273-274.
- Flessinger N, Leroy E. Contribution a l'etude d'une epidemie de dydenterie dans la Somme. Bull Mem Soc Med Hop 1916; 40: 2030-2069.
- Reiter H. Uber eine bisher unerkannte spirochäten infection. Dtsch Med Wochenschr 1916; 42: 1535-1536.
- Bauer W, Engelman EP. Syndrome of unknown etiology characterized by urethritis, conjunctivitis and arthritis (so-called Reiter's disease). Trans Assoc Am Phys 1942; 57: 307-313.
- Wallace DJ, Weisman J. The physician Hans Reiter as prisoner of war in Nuremberg: a contextual review of his interrogations (1945-1947). Semin Arthritis Rheum 2003; 32: 208-230.
- Keyan Y, Rimar D. Reactive Arthritis – The Appropriate Name. IMAJ 2008; 10: 256-258.
- Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, et al. Reiter's syndrome: evaluation of preliminary criteria for definite diseases. Arthritis Rheum 1981; 24: 844-849.
- Kingsley GH, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995. Berlin, Germany. Ann Rheum Dis 1996; 55: 564-584.
- Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International workshop on reactive arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 720-734.
- Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA B27 associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 348-369.
- Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis. Ann Rheum Dis 1999; 58: 737-741.
- Mielants H, Veys EM, Joos R, et al. HLA antigens in seronegative spondylarthropathies. Reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis: relation to gut inflammation. J Rheumatol 1987; 14: 466-471.
- Shimamoto Y, Sugiyama H, Hirohata S. Reiter's syndrome associated with HLA-B51. Intern Med 2000; 39: 182-184.
- Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. J Rheumatol 2007; 34: 2285-2290.
- Dean D, Kandel RP, Adhikari HK, et al. Multiple chlamydiae species in trachoma: implications for disease pathogenesis and control. PLoS Medicine 2008; 5: 57-68.
- Gérard HC, Whittum-Hudson JA, Carter JD, et al. The pathogenic role of Chlamydia in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 363-367.
- Rabenau H, Berger A, Doerr HW, et al. Testing for Chlamydia trachomatis in urine. Lancet 1997; 349: 1024-1025.
- Bas S, Vischer TL. Chlamydia trachomatis antibody detection and diagnosis of reactive arthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 1054-1059.
- Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, et al. Lack of correlation between the detection of Chlamydia trachomatis DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. Arthritis Rheum 1998; 41: 845-854.
- Fendler C, Laitko S, Sorensen G, et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. Ann Rheum Dis 2000; 60: 337-343.
- Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R, et al. Persistence of *Yersinia enterocolitica* O:3 infection with or without reactive arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41: 855-862.
- Locht H, Krogfeld KA. Comparison of rheumatological and gastrointestinal symptoms after infection with *Campylobacter jejuni/coli* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. Ann Rheum Dis 2002; 61: 448-452.
- Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, et al. Diagnosing reactive arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46: 319-327.
- D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, et al. How to diagnose spondyloarthritis early/ Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1433-1440.
- Weber U, Maksymowych WP. Sensitivity and specificity of magnetic resonance for axial spondyloarthritis. Am J Med Sci 2011; 341: 272-277.
- Matthias B, Braun J, Matthias T, et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. J Comp Assisted Tomography 1996; 20: 512-521.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestation of the seronegative spondyloarthropathies. Arthritis Rheum 1999; 42: 2325-2329.

36. Ritchelin CT, Daikh BE. Recent advances in the treatment of seronegative spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 299-403.
37. Abdelmoula LC, Yahia CB, Testouri N, et al. Treatment of reactive arthritis with infliximab. *Tunis Med* 2008; 86: 1095-1097.
38. Schafranski MD. Infliximab for reactive arthritis secondary to *Chlamydia trachomatis* infection. *Rheumatol Int* 2009; 30: 679-680.
39. Flagg SD, Meador R, Hsia E, et al. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 613-617.
40. Bardin T, Enel C, Cornelis F, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 190-194.
41. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo controlled study of free month treatment with lincycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 6-14.
42. Dreses-Werringloer U, Padubrin I, Zeidler H, et al. Effects of azithromycin and rifampin on *Chlamydia trachomatis* infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3001-3008.
43. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. A prospective, randomized 9-month comparison of doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis – with special reference to *Chlamydia*-induced arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1973-1980.
44. Bin XX, Wolf C, Schaffner T, et al. Effect of Azithromycin plus Rifampin versus Amoxicillin Alone on Eradication and Inflammation in the Chronic Course of *Chlamydia pneumoniae* pneumonitis in Mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1761-1764.
45. Sieper J, Fendler S, Laitko S, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1386-1396.
46. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 880-884.