

# Reaktivni artritis

---

**Tomić, Antonela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:542505>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Antonela Tomić

REAKTIVNI ARTRITIS

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Antonela Tomić

REAKTIVNI ARTRITIS

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Srđan Novak, prof. dr. sc., dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić (predsjednik Povjerenstva)

2. prof. dr. sc. Toni Valković

3. prof. dr. sc. Sandra Milić

Rad sadrži 40 stranica, 1 tablicu i 68 literaturnih navoda.

## Posveta i zahvala

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Srđanu Novaku na savjetima i pomoći pri pisanju ovog diplomskog rada.

Želim zahvaliti svojoj obitelji koja mi je omogućila školovanje te bila bezuvjetna podrška na cijelome putu. Posebno želim zahvaliti tati i baki Luci zbog kojih se moj dječji san ostvario.

Završetak školovanja posvećujem najdražoj sestri Loreni koja je bila moja stijena i glas razuma u svim teškim trenucima, ali s kojom sam dijelila i one najljepše po kojima ću se sjećati studentskog perioda života.

Za kraj želim zahvaliti i svome dečku koji je bio moja podrška i motivacija od prvoga dana na putu prema ostvarenju sna.

## POPIS SKRAĆENICA

ReA- reaktivni artritis

HLA- B27- površinski antigen klase I (engl. Human leukocyte antigen)

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

SpA- spondiloartritis

CD- klaster diferencijacije

ASAS- Assessment of Spondyloarthritis International Society

Rtg- radiografija, rentgensko snimanje

MR- magnetska rezonancija

PCR- polimerazna lančana reakcija (engl. Polymerase Chain Reaction)

CRP- C- reaktivni protein

NSAR- nesteroidni antireumatici

DMARD- lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease-modifying anti-rheumatic drugs)

MTX- metotreksat

TNF alfa- faktor tumorske nekroze (engl. Tumor necrosis factor)

Covid- bolest uzrokovana corona virusom (engl. Corona virus disease)

HAART- visoko aktivna antiretrovirusna terapija (engl. "Highly Active Antiretroviral Treatment")

HIV- Virus humane imunodeficijencije

## Sadržaj rada

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada .....	2
3. Etiologija.....	2
4. Epidemiologija.....	3
5. Patogeneza.....	5
6. Klasifikacijski kriteriji .....	6
7. Klinička slika .....	10
7.1. Zglobni i perizglobni simptomi.....	10
7.2. Izvanzglobni simptomi .....	11
8. Dijagnostika.....	13
9. Liječenje .....	15
9.1. Liječenje akutnog reaktivnog artritisa .....	15
9.2. Liječenje kroničnog reaktivnog artritisa.....	17
10. Tijek bolesti i prognoza .....	19
11. Diferencijalna dijagnoza.....	19
12. Rjeđi oblici reaktivnog artritisa .....	21
13. Zaključak.....	23
14. Sažetak .....	23
15. Summary .....	24
16. Literatura.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
17. Životopis.....	26



## 1. Uvod

Reaktivni artritis (ReA) je upalni artritis koji nastaje kao imunomodulirani sterilni upalni odgovor na infekciju, a događa se na udaljenom mjestu od primarne infekcije u određenom vremenskom periodu. Manifestira se nakon nekoliko dana do tjedana (najčešće 7-14 dana) poslije akutne gastrointestinalne ili genitourinarne infekcije.

Reaktivni artritis pripada skupini srodnih poremećaja poznatih kao seronegativni spondiloartritisi, koji imaju zajednička radiološka i klinička obilježja povezana s genetskim čimbenikom rizika HLA-B27. Ova skupina osim reaktivnog artritisa uključuje ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, enteropatski artritis povezan s upalnim bolestima crijeva, nediferencirani spondiloartritis i juvenilni spondiloartritis.

Opisuje se kao klinička trijada artritisa, uretritisa i konjunktivitisa, poznata pod nazivom „Reiterov sindrom“. Međutim, većina pacijenata nema klasičnu trijadu (pojavljuje se tek u 30% slučajeva). Naziv Reiterov sindrom danas je napušten jer se vjeruje da je Hans Reiter koji ga je prvi opisao bio član nacista i direktor Instituta za eksperimentalnu terapiju „Kaiser Wilhelm“ pod čijim su vodstvom ratni zarobljenici bili podvrgnuti mnogim nehumanim eksperimentima, jer nije prvi otkrio bolest te jer je njegova teorija patogeneze bila netočna (1).

## 2. Svrha rada

Svrha ovog preglednog rada je osvrnuti se na reaktivni artritis kao bolest koja je dijagnostički i terapijski izazov, pogotovo uzevši u obzir rastući broj slučajeva potaknutih COVID-19 infekcijom.

## 3. Etiologija

Poznato je da bakterijska infekcija, osobito genitourinarnog (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*) ili gastrointestinalnog trakta (*Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Clostridium difficile*, *Shigella flexneri* i *S. dysenteriae*) uzrokuje reaktivni artritis. Incidencija je oko 2% do 4% nakon urogenitalne infekcije, najčešće s *Chlamydia trachomatis*, a varira od 0% do 15% nakon gastrointestinalnih infekcija salmonelom, šigelom, kampilobakterom ili *Yersinia* (2).

Nekoliko drugih bakterija, kao što su B-haemolytic *Streptococci*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, HIV, *Escherichia coli*, Intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Mycobacterium tuberculosis* (Poncetova bolest) rjeđe su identificirani kao uzročnici reaktivnog artritisa (3,4).

Osim prethodno navedenih rjeđih oblika reaktivnog artritisa, u zadnjih nekoliko godina otkako traje pandemija Corona virusa pojavili su se slučajevi reaktivnog artritisa uzrokovanih istim.

U reaktivnom artritisu potvrđena je prisutnost bakterijskih antigena u sinovijalnom tkivu ili tekućini, a postojanost ovih komponenti može pretvoriti akutni reaktivni artritis u kronični

artritis (6). Prema nedavnim istraživanjima, sinovijalna tekućina pacijenata s reaktivnim artritiskom sadrži imunogene produkte kao što su bakterijska DNA, proteinski antigeni i lipopolisaharidi (5). Iako postoje dokazi mikrobnih antigena u sinoviju, mikroorganizmi se ne mogu kultivirati iz zglobne tekućine.

Važno je napomenuti da neće svi koji razviju prethodno navedene bakterijske infekcije razviti reaktivni artritis. Mnogi ljudi koji imaju gen HLA-B27 ne razviju reaktivni artritis čak ni nakon što dobiju jednu od gore navedenih infekcija, što sugerira da dodatni genetski, okolišni i/ili imunološki čimbenici mogu igrati ulogu u razvoju reaktivnog artritisa (6).

#### 4. Epidemiologija

Tipično se reaktivni artritis javlja u mlađoj populaciji, osobito u dobi između 18 i 40 godina, s vrhuncem u dobi od 20 do 29 godina (7). Iako i djeca mogu oboljeti, prevalencija maloljetničkog ReA vrlo je niska. Reaktivni artritis relativno je rijedak, s prijavljenom incidencijom od 0,6 do 27 na 100 000 ljudi u populacijskim studijama. Rizik od razvoja reaktivnog artritisa kod post-enteričnih infekcija sličan je među muškarcima i ženama. Međutim, kada su u pitanju genitourinarne infekcije, rizik je veći za muškarce nego za žene u omjeru 9:1 (8).

Stanje je također češće u bijelaca, budući da je prisutnost gena HLA-B27 kod njih veća nego u pacijenata drugih etničkih skupina. Prevalencija alela humanog leukocitnog antigena B27 (HLA-B27) u pacijenata s reaktivnim artritiskom je 63 do 96% u usporedbi sa incidencijom od 6 do 15% u zdravim kontrolnim skupinama bijelaca, što ukazuje na genetsku osjetljivost. Stopa incidencije

i prevalencije ReA varira diljem svijeta prema tri čimbenika (geografija, patogeni i prisutnost HLA-B27 gena) (9).

Izveštava se da je globalna prevalencija reaktivnog artritisa u odraslih 1/1000, iako se to geografski razlikuje. Na primjer, skandinavske zemlje imaju veću prevalenciju reaktivnog artritisa i veću HLA-B27 pozitivnost, dok Indonezija, Filipini i Malezija imaju nižu prevalenciju i nižu učestalost HLA-B27 (9).

Zbog nedostatka epidemioloških podataka trenutno je nemoguće procijeniti prevalenciju reaktivnog artritisa u regijama Bliskog istoka i Afrike (10,11). S obzirom na prevalenciju spolno prenosivih bolesti u Africi i visoku prevalenciju virusa humane imunodeficijencije (HIV), spolno stečeni reaktivni artritis raste u ovom području (11,12). Primjerice, studija provedena u Zambiji pokazala je da je prevalencija spondiloartritisa (SpA) veća kod HIV pozitivnih pacijenata nego kod onih koji su HIV negativni (180 na 100.000 HIV pozitivnih u odnosu na 15 na 100.000 HIV negativnih) (13). Stope post-enterične infekcije reaktivnog artritisa mogu biti visoke u zemljama trećeg svijeta jer su gastrointestinalne infekcije povezane s kontaminacijom vode i hrane, ali su još uvijek podcijenjene (10).

## 5. Patogeneza

Iako se uobičajeno pretpostavlja da je reaktivni artritis postinfektivni sterilni artritis, otkriće intracelularne, metabolički aktivne klamidije u sinovijalnoj tekućini pacijenata s reaktivnim artritisom bacilo je sumnju na ovu pretpostavku (14). Smatra se da se patogeni nakon primarne infekcije klamidijom ugrađuju u monocite i transportiraju u zglobnu tekućinu (15). Moguće je da kod reaktivnog artritisa izazvanog enterobakterijama bakterije prežive na izvanzglobnom mjestu, kao što su sluznice i limfni čvorovi, a zatim se monocitima transportiraju u zglob. Antigeni iz bakterija, uključujući lipopolisaharide i proteine toplinskog šoka, mogu tamo uzrokovati upalu (16,17).

Uloga HLA- B27 u reaktivnom artritisu tema je stalne rasprave. HLA-B27, površinski antigen klase 1, predstavlja antigenske peptide T-stanicama. HLA-B27 pozitivni pacijenti ne samo da imaju 50 puta povećan rizik od razvoja reaktivnog artritisa, već je vjerojatnije da će njihova bolest biti teža, dugotrajnija i povezana sa mukokutanom, okularnom i aksijalnim značajkama bolesti (17).

HLA-B27 veže jedinstvene peptide mikrobnog ili vlastitog porijekla i predstavlja ih CD8 pozitivnim T stanicama u teoriji artritogenih peptida (18).

Teorija molekularne mimikrije kaže da protutijela protiv stranih antigena nastaju tijekom bakterijske infekcije i križno reagiraju s HLA-B27. Otkrivena je homologija sekvence HLA-B27 s peptidima iz enterobakterija, klamidije i citokeratina (19,20).

Hipoteza o pogrešnom savijanju HLA-B27 kaže da s obzirom da se HLA-B27 polako savija tijekom sklapanja u endoplazmatskom retikulumu, kao takav sklon je nestabilnosti te ukoliko

dode do abnormalne tranzicije teškog lanca HLA-B27 dolazi do povećane ekspresije na površini stanice što aktivira različitih proupalne putove (21).

Mikrobiom crijeva također može igrati vitalnu ulogu u patogenezi bolesti. To se odnosi na kolosalan broj bakterija koje žive u crijevima, brojčano nadmašujući stanice domaćina deset puta, a imunološki sustav domaćina i crijevni mikrobiom u kompleksnom su odnosu (22).

Pokazalo se da crijevni mikrobi u osoba s reaktivnim artritismom imaju veće količine *Erwinia* i *Pseudomonasa*, kao i veću učestalost tipičnih enteropatogena povezanih s reaktivnim artritismom, prema jednoj studiji (23).

## 6. Klasifikacijski kriteriji

Unatoč nedostatku dokazanih dijagnostičkih kriterija, 4. međunarodna radionica o reaktivnom artritisu uvela je preliminarne klasifikacijske kriterije (24,25).

Major kriteriji:

1. Artritis s 2 ili 3 kriterija od sljedećeg:

- Asimetrična pojavnost
- Mono ili oligoartritis
- Pretežno zahvaćeni donji udovi

2. Prethodna simptomatska infekcija s 1 ili 2 kriterija od sljedećeg:

- Enteritis (proljevanje u trajanju od najmanje 1 dan, 3 dana do 6 tjedana prije pojave artritisa)

- Uretritis (dizurija ili iscjedak u trajanju od najmanje 1 dan, 3 dana do 6 tjedana prije pojave artritisa)

Minor kriteriji, barem jedno od slijedećeg:

#### 1. Potvrđena prošla infekcija

- Pozitivan test amplifikacije nukleinske kiseline u jutarnjem urinu ili brisu uretre/cerviksa na *Chlamydiu trachomatis*
- Pozitivna kultura stolice na enterične patogene povezane s reaktivnim artritisom

#### 2. Dokaz aktualne ili trajne sinovijalne infekcije (pozitivna imunohistologija ili PCR za *Chlamydiu*)

Kriteriji isključenja:

Anamnezom i kliničkim pregledom, kao i minimumom od sljedećih pretraga, potrebno je isključiti druge definirane reumatske bolesti

- Pozitivna mikroskopija, kultura i analiza kristala kada je dostupna sinovijalna tekućina
- Pozitivna serologija na reumatoidni faktor, antinuklearna antitijela i prema potrebi anti-*Borrelia burgdorferii* i antistreptokokna antitijela
- Radiološki dokazana hondrokalciinoza, suženje zglobnog prostora

Prema navedenoj klasifikaciji sigurni reaktivni artritis definirat ćemo kada imamo zadovoljena oba major kriterija i relevantni minor kriterij.

Vjerojatni reaktivni artritis definirat ćemo kada su zadovoljena oba major kriterija, ali bez minor kriterija ili kada je zadovoljen jedan major kriterij i jedan ili više minor kriterija (24,25).

Osim preliminarnih klasifikacijskih kriterija donesenih na 4. međunarodnoj radionici o reaktivnom artritisu 1999. godine, isti možemo dijagnosticirati po novim ASAS kriterijima iz 2011., koje je donijela međunarodna radna skupina ASAS (Assesment of SpondyloArthritis international Society). Naime, ASAS klasifikacijski kriteriji podjelili su spondiloartritise na dominantno aksijalne te dominantno periferne. Reaktivni artritis spada u dominantno periferne spondiloartritise pa ga klasificiramo po sljedećim kriterijima:

Tablica 1. Klasifikacijski kriteriji za periferni spondylitis, ASAS 2011 (63).

Bolesnici s perifernim manifestacijama, a bez križobolje koji imaju artritis (uobičajeno periferni artritis pretežno ekstremiteta i/ili asimetrični artritis) ili entezitis ili daktilitis plus
1. ≥1 SpA obilježje <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Uveitis</li><li>▪ Psorijaza</li><li>▪ Crohnova bolest/ulcerozni colitis</li></ul>



- Prethodna infekcija
  
- HLA-B27
  
- Sakroileitis (RTG ili MR)

Ili

2.  $\geq 2$  SpA obilježja

- Artritis
  
- Entezitis
  
- Daktilitis
  
- Upalna križobolja ikada
  
- SpA u obitelji

Ulazni parametar za kriterije je artritis i/ili entezitis i/ ili daktilitis, uz postojanje barem jednog od sljedećeg: psorijaza, upalna bolest crijeva, prethodna infekcija, HLAB27+, uveitis, dokazana upala sakroilijakalnih zglobova rentgenom ili magnetskom rezonancom ili barem dvoje od sljedećeg: artritis, entezitis, daktilitis, upalna križobolja trenutno ili u anamnezi, te spondiloartritis u obiteljskoj anamnezi (63).

## 7. Klinička slika

Reaktivni artritis varira od blagog lokaliziranog stanja do teške multisistemske bolesti, koja može biti popraćena groznicom, slabošću i gubitkom težine. Zahvaćenost zglobova varira od prolaznog monoartritisa do raširenog poliartritisa koji zahvaća periferne i aksijalne zglobove sa ili bez karakterističnih ekstraartikularnih lezija, u koje spadaju entezopatije, psorijaziformne mukozne i kožne lezije, upalne bolesti oka i kardiovaskularne lezije. Najčešći klinički obrazac reaktivnog artritisa akutni je oblik. Neki pacijenti spontano se oporave unutar prvih 6 mjeseci, dok drugi (10 do 30% pacijenata) imaju tendenciju razvoja kroničnog reaktivnog artritisa (26). Nedavna povijest infekcije, obično unutar jednog do četiri tjedna od početka artritisa, ključni su za dijagnozu.

### 7.1. Zglobni i perizglobni simptomi

Artritis se javlja u 95% slučajeva i obično se manifestira kao akutni, asimetrični oligoartritis donjih ekstremiteta (zahvaća jedan do pet zglobova), uglavnom zahvaćajući koljeno (64,7% u žena, 52,12% u muškaraca), talokuralni zglob (50% u žena, 57% u muškaraca), metatarzofalangealni zglob (41% u žena, 48% u muškaraca) i radiokarpalni zglob (44% u žena, 48% u muškaraca), iako se može javiti i poliartritis malih zglobova gornjih udova (27,28). Zglobovi su topli, bolni i otečeni. Aksijalni skelet također može biti zahvaćen, najčešće cervikalna, torakalna i lumbosakralna kralježnica, a javlja se u do 50% slučajeva. Sakroileitis, koji je češće asimetričan, za razliku od ankilozantnog spondilitisa gdje je obično simetričan, tipično se manifestira bolovima koji se pogoršavaju noću, te jutarnjom ukočenošću (28,29).

## Entezitis

Istaknuta značajka reaktivnog artritisa je entezitis, upala mjesta gdje se tetive vežu za kost, što dovodi do lokalizirane boli, otekline i osjetljivosti. Insercije Ahilove tetive i plantarne aponeuroze uz kalkaneus uobičajena su mjesta za entezitis, što uzrokuje bol prilikom hodanja. Entezitis tetive patele i zdjeličnih tetiva također može uzrokovati bol u koljenu i zdjelici. Entezitis može biti povezan sa susjednim osteitisom koji se može otkriti magnetskom rezonancom (30).

## Daktilitis

Daktilitis ili "kobasičasti prst" uzrokovan je kombinacijom digitalnog tendonitisa, sinovitisa interfalangealnog zgloba i multiplih entezalnih lezije, uzrokujući difuzno oticanje cijelog prsta. Može se pojaviti u do 40% slučajeva reaktivnog artritisa (31).

## 7.2. Izvanzglobni simptomi

### Mukokutane lezije

Reaktivni artritis karakterizira keratoderma blenoragika koja se pojavljuje u 20% slučajeva. Ove pustularne lezije, koje se obično pojavljuju na plantarnoj površini, mogu postati ljuskave i hiperkeratotične, stvarajući psorijatične plakove (32). Bezbolne, površinske psorijaziformne lezije na glansu penisa karakteriziraju circinatni balanitis, koji pogađa 10 do 40% bolesnika s reaktivnim artritisom (33).

U 60% slučajeva javljaju se aftozni ulkusi, obično plitki i bezbolni, te mogu zahvatiti i oralne i genitalne sluznice.

Konačno, mogu se razviti promjene na noktima koje su slične onima kod psorijatičnog artritisa.

Udubljenje noktiju je neuobičajeno. Ovi takozvani "Reiter nokti" su nokti koji mogu zadebljati i na kraju evoluirati u onihodistrofiju. U diferencijalnoj dijagnozi može se zamijeniti s onihomikozom koja ima sličnu kliničku sliku (3).

#### Genitourinarni sustav

Spolno stečeni reaktivni artritis uvijek je povezan s uretritisom ili cervicitisom, ali te značajke mogu biti prisutne i kod enteričkog reaktivnog artritisa. U oba slučaja zahvaćenost genitourinarnog sustava može biti asimptomatska. Uretritis se obično javlja unutar 3 tjedna od gastroenteritisa ili seksualnog izlaganja. Obično uretritis prethodi konjunktivitisu i artritisu, no to nije uvijek slučaj (34). Dizurija je česta, a može se javiti uretralni ili vaginalni iscjedak s povremeno izraženom hematurijom.

#### Očni simptomi

Konjunktivitis pogađa 30% pacijenata i glavna je komponenta "Reiterove trijade" (35). Obično je obostran i blag, te se često zanemaruje. Simptomi obično nestaju nakon jednog do četiri tjedna, ali se u rijetkim slučajevima mogu pojaviti episkleritis, keratitis i ulkusi rožnice. Pacijenti s prednjim uveitisom (iritisom) su rijetki (36).

## Kardiovaskularni sustav

Klinički očita zahvaćenost srca je rijetka. Prolazne abnormalnosti provođenja koje se vide na EKG-u nisu neuobičajene, ali su malog kliničkog značaja. Bolesnici s teškom, rekurentnom bolešću imaju veću vjerojatnost da će razviti proksimalni (uzlazni) aortitis, koji pogađa 1-2% bolesnika. To može dovesti do sekundarne aortne regurgitacije, što pak može dovesti do zatajenja srca i smrti (37). Zabilježeno je samo nekoliko slučajeva reaktivnog artritisa kompliciranog miokarditisom i perikarditisom (38). Komplikacija dugotrajne bolesti je blaga do umjerena ventrikularna dilatacija (39).

## 8. Dijagnostika

S obzirom da ne postoje definitivni klasifikacijski kriteriji dijagnoza se oslanja na dokaze o prethodnoj infekciji u bolesnika s tipičnom kliničkom slikom. Potrebno je uzeti kompletnu anamnezu, uključujući seksualnu anamnezu. Povijest spondiloartritisa u obiteljskoj anamnezi može pomoći u postavljanju dijagnoze. Bolesnike je potrebno pregledati te tražiti zglobne izljeve, daktilitis i entezitis, kao i izvanzglobne simptome kao što su afte u ustima, infekcija oka, osip na koži i iscjedak iz uretre.

Gastrointestinalni simptomi kod osoba s postdizenterijskim reaktivnim artritism često se već smire do pojave reumatskih simptoma, a mikroorganizam se možda neće moći identificirati iz stolice (40). Neke gastrointestinalne infekcije, kao što su Salmonella i Yersinia, izazivaju visok

odgovor antitijela (41), a Yersinia, Salmonella i Campylobacter mogu se serološki dijagnosticirati korištenjem enzimskih imunoloških testova (40). Infekcija Clostridiumom difficile najčešće se dijagnosticira PCR-om stolice (4).

Što se tiče spolno stečenog reaktivnog artritisa, potrebno je imati na umu da su mnoge osobe inficirane Chlamydiom trachomatis asimptomatske (42). Test izbora za dijagnostiku je amplifikacija nukleinske kiseline, koja se može dobiti iz jutarnjeg urina ili brisa uretre (41).

Ispitivanje antitijela na Chlamydiu trachomatis ograničeno je križnom reaktivnošću s Chlamydiom pneumoniae, prevladavajućom infekcijom u općoj populaciji (29).

Tijekom akutnih stadija bolesti, sedimentacija eritrocita i CRP su povišeni, ali se normaliziraju tijekom kroničnih stadija (29). Kada je prisutan entezitis, pacijenti sa spondiloartritisima imaju više reaktante akutne faze (4). Aspiracija zgloba mora se izvesti kada je to moguće kako bi se isključio drugi artritis. Često se radi aspiracija zgloba kako bi se isključio septički artritis i kristalni artritis. Nalazi u sinovijalnoj tekućini su nespecifični i karakteristični su za upalni artritis, s povišenim brojem leukocita, s predominacijom neutrofila. HLA-B27 se običajeno određuje te predstavlja pomoć u postavljanju dijagnoze. Iako je pozitivan u značajnoj manjini zdrave populacije, u bolesnika s reaktivnim artritismom korelira sa ozbiljnošću bolesti (43,44). Bitno je znati da se sakroileitis češće javlja u HLA-B27 pozitivnih pacijenata.

Rendgenske snimke mogu otkriti nespecifične upalne nalaze zglobova u akutnoj fazi. Ultrazvuk ili magnetska rezonanca mogu se koristiti za dijagnosticiranje perifernog sinovitisa, entezitisa ili sakroileitisa. Scintigrafija može otkriti rane faze entezitisa. Većina radiografskih nalaza kod reaktivnog artritisa javlja se mjesecima nakon pojave bolesti, a najčešće abnormalnosti

pronađene kod reaktivnog artritisa su pahuljasti periostitis, koji predstavljaju proliferativne promjene duž osovine kostiju, i koštane erozije, koje se često nalaze na mjestima upale zglobova. Osteolitička destrukcija i koštana ankiloza također se mogu pojaviti, iako se češće javljaju kod psorijatičnog artritisa (45).

## 9. Liječenje

Pri liječenju reaktivnog artritisa treba uzeti u obzir osnovnu infekciju, kao i simptome zglobne i izvanzglobne bolesti. Vrsta infekcije koja je okidač određuje kako će se liječiti osnovna infekcija (32). Isto tako, liječenje ovisi o fazi bolesti, je li ona akutna ili kronična. Liječenje pridružene infekcije, ako je prisutna, treba započeti bez odlaganja. Bolesnici koji nemaju aktivnu infekciju nemaju koristi od antibiotske terapije (52). Cilj terapije reaktivnog artritisa je olakšati simptome i spriječiti kronične komplikacije. Sve pacijente treba potaknuti da postanu tjelesno aktivni. Vježbe snage ključna su komponenta dugotrajne terapije za sprječavanje gubitka mišića.

### 9.1. Liječenje akutnog reaktivnog artritisa

Nesteroidni antireumatici (NSAR) se smatraju lijekovima prve linije za liječenje spondiloartritisa i reaktivnog artritisa (4). Iako su samo dva mala prospektivna ispitivanja službeno procijenila njihovu upotrebu, NSAR su dokazali svoju kliničku učinkovitost u liječenju reaktivnog artritisa, prema iskustvima kliničara (32). Prvo ispitivanje uspoređivalo je azapropazon s indometacinom u bolesnika s psorijatičnim artritisom i reaktivnim artritisom u Ujedinjenom Kraljevstvu (46),

dok je drugo uspoređivalo ketoprofen s indometacinom u bolesnika s psorijatičnim artritisom i reaktivnim artritisom u Sjedinjenim Američkim Državama (47). U oba istraživanja pokazalo se da su NSAR korisni u liječenju perifernog artritisa. NSAR daju se u punoj dozi koja ostvaruje protuupalni učinak. Nema dokaza koji upućuju na to da je jedan NSAR bolji od drugih u reaktivnom artritisu. Može se uobičajeno primjenjivati indometacin u dozi od 25-50 mg 3 puta dnevno. Neke literature preporučuju čak dozu od 75 mg 2-3 puta dnevno (48).

Kada barem dva različita NSAR-a ne uspiju, svaki u maksimalnoj dozi i najmanje dva tjedna, smatramo da je reaktivni artritis rezistentan na NSAR (49).

Za bolesnike s akutnim reaktivnim artritisom koji ne odgovaraju ili ne podnose nesteroidne protuupalne lijekove, potrebno je razmotriti terapiju glukokortikoidima, koji se mogu primjenjivati lokalno ili intraartikularno kod monoartritisa, oligoartritisa te kod entezitisa ili daktilitisa. Glukokortikoidi se mogu primjenjivati i sistemski u težim oblicima akutne upale i poliartritisu u dozi od 1mg/kg dnevno kroz 2-4 mjeseca (32, 52). Kod pacijenata koji ne reagiraju na NSAR-e može se dati pojedinačna intramuskularna doza depo metilprednizolona u dozi 80-120 mg ili kao kratka terapija oralnog prednizolona 10-20 mg jednom dnevno od par tjedana do tri mjeseca.

Ako su navedene mjere neuspješne ili bolest traje duže od šest mjeseci, kao druga linija liječenja indicirani su antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARDs) (8,4).

Bez obzira na nekoliko studija o antibioticima kao terapijskom pristupu za reaktivni artritis, još uvijek se vodi rasprava o njihovoj učinkovitosti (32).



Međutim aktivne infekcije treba započeti liječiti bez odlaganja, odgovarajućim antibiotikom.

Pacijenti s dokazanom akutnom infekcijom *C. trachomatis* trebaju započeti liječenje azitromicinom (jednokratna doza 1 g), ili doksiciklinom (7 dana 200 mg na dan). Bitno je naglasiti da je liječenje potrebno provesti i u partnera. S druge strane, antibiotsko liječenje bakterijske dijareje, osim u iznimnim okolnostima, najbolje je izbjegavati jer je malo vjerojatno da će promjeniti tijek reaktivnog artritisa (32).

U kliničkoj praksi jasno je da je eradikacija genitourinarne infekcije važna, ali njoj nema mjesta za dugotrajno antibiotsko liječenje u rutinskom liječenju reaktivnog artritisa, što je pokazala metaanaliza Barbera i suradnika; antibiotsko liječenje nije imalo koristi za reaktivni artilis, ali bi moglo imati nuspojave. Sličan zaključak dalo je još jedno 3-mjesečno istraživanje liječenja kombinacijom ofloksacina i roksitromicina, koje nije imalo učinak u akutnoj fazi bolesti (50,51). Carter i suradnici, s druge strane, otkrili su da osobe s kroničnim reaktivnim artilisom imaju veću stopu odgovora na 6-mjesečnu terapiju antibioticima (doksiciklin ili azitromicin plus rifampicin) u usporedbi s placebo (52).

## 9.2. Liječenje kroničnog reaktivnog artritisa

Postoji sličnost između radiografskog oštećenja kod reaktivnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Iz tih razloga, tradicionalni lijekovi koji modificiraju bolest (DMARD) se često koriste u bolesnika s reaktivnim artilisom (8,32,49). Sulfasalazin je najbolje proučen lijek te je dokazao svoju učinkovitost u liječenju reaktivnog artritisa, što je analizirano u dvije prospektivne, dvostruko slijepo studije(53,54). Primjenjuje se u dozi od 1-3 g dnevno. Iako klinička ispitivanja nisu

dokazala njegovu korisnost, metotreksat (MTX) je najčešće korišteni DMARD za liječenje osoba s kroničnim reaktivnim artritisa (32). Primjenjuje se u dozi od 7,5 do 25 mg na tjedan. Osim njega možemo još primjenjivati i azatioprin u dozi 100-150 mg na dan (53,54).

Bolesnici koji su liječeni biološkim lijekovima pokazali su ublažavanje simptoma i poboljšanje upalnih markera artritisa (6). Što se tiče patofiziologije reaktivnog artritisa, studije su pokazale da razine TNF-alfa mogu biti povišene kod kroničnog reaktivnog artritisa (55), što opravdava upotrebu anti TNF alfa lijekova kao terapijskog pristupa. Kada je reaktivni artritis otporan na dobro provedenu konvencionalnu terapiju (NSAR i DMARD) ili je napredovao kroz 6 mjeseci, tada je indicirana biološka terapija usmjerena na anti-TNF alfa (33). Provedeno je nekoliko istraživanja na pacijentima s refraktornim reaktivnim artritisa koji su liječeni anti-TNF lijekovima od kojih su infliksimab i adalimumab monoklonska protutijela, a etanercept fuzijski protein solubilnih receptora za TNF, te je utvrđeno da je liječenje bilo klinički i biološki korisno, a bez većih nuspojava (4,56,52).

Provedeno je nekoliko studija o monoklonskim antitijelima IL-17a u liječenju reaktivnog artritisa. Secukinumab je korišten za liječenje slučaja aktivnog reaktivnog artritisa u jednom od ispitivanja. Klinički simptomi su se brzo poboljšali, a tijekom 12-tjedne studije nije bilo značajnih nuspojava (4). Secukinumab je pokazao dobru učinkovitost u liječenju perifernih slučajeva aktivnih spondiloartritisa bez većih nuspojava, prema studiji Mensa i suradnika (57).

## 10. Tijek bolesti i prognoza

Tijek reaktivnog artritisa iznimno je varijabilan, bilo da se radi o trajanju bolesti, učestalosti ili težini recidiva. Većina pacijenata postiže remisiju za 6-12 mjeseci, kao što je očekivano. Međutim, 30-63% pojedinaca razvije kronični reaktivni artritis koji traje dulje od 6 mjeseci i zahtijeva ponovno liječenje. Neki bolesnici mogu razviti simptome ankilozantnog spondilitisa ili upalne bolesti crijeva (4). Što se tiče prediktivnih čimbenika lošije prognoze reaktivnog artritisa, pozitivni na HLA-B27, infekcija izazvana klamidijom, obiteljska anamneza spondiloartritisa i kronična upala bolest crijeva bili su čimbenici koji najviše pridonose težini i napredovanju bolesti (58).

## 11. Diferencijalna dijagnoza

Najčešća vrsta upalnog poliartritisa kod mladih muškaraca je reaktivni artritis. Gonokokni artritis češće je povezan s tenosinovitisom u malim zglobovima šaka i ima nagli početak s migrirajućom poliartralgijom koja se nalazi u jednom ili više zglobova (59). Prisutnost pustule s eritematoznom bazom na šaci ili stopalu može pomoći u dijagnosticiranju gonokoknog artritisa. Urični artritis češći je u starijih muškaraca, a karakteriziraju ga podagra i akutni napadaji koji traju samo nekoliko dana.

Bolesnici s reaktivnim artilisom i visokom temperaturom mogu oponašati Stillovu bolest odrasle dobi ili reumatsku groznicu. Pacijenti sa Stillovom bolešću obično daju dojam teškog

bolesnika s visokom, naglom groznicom koja se javlja u dvostrukom svakodnevnom obrascu.

Stillova bolest se nadalje razlikuje po finom prolaznom osipu po trupu i značajnoj leukocitozi.

Bolesnici s reumatskom groznicom često imaju iscrpljujući migrirajući poliartritis i imaju značajan i brz odgovor na terapiju salicilatima (61).

Pacijenti s psorijatičnim artritismom dijele mnoge iste karakteristike kao i pacijenti s reaktivnim artritismom. Histološki, kožne lezije su identične. Bolesnici s psorijatičnim artritismom imaju manje konstitucijskih simptoma, ali imaju asimetrično zahvaćene zglobove, kobasičaste prste i zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova kod pacijenata s reaktivnim artritismom (60).

Bolesnice s reumatoidnim artritismom imaju postupni, razvojni, simetrični poliartritis sa sklonošću prema malim zglobovima šaka i zapešća, poglativo proksimalnim interfalangealnim i metakarpofalangealnim zglobovima.

Septički artritis, prava infekcija zglobova još je jedna moguća diferencijalna dijagnoza. Iako može biti teško razlikovati ovaj i reaktivni artritis samo na temelju fizičkog pregleda, artrocenteza i analiza sinovijalne tekućine mogu biti od velike pomoći. Sinovijalna tekućina iz septičkog zgloba tipično ima broj leukocita od 50 000 do 150 000 stanica/mcL (uglavnom neutrofila) i obično pozitivnu kulturu, dok reaktivni artritis ima niži broj leukocita od 5000 do 50 000 stanica/mcL u gotovo sterilnoj kulturi (14).

## 12. Rjeđi oblici reaktivnog artritisa

Otkako je 2019. započela pandemija COVID-19, nastavlja se pojavljivati više informacija o njegovim reumatskim oblicima. COVID-19, kao i druge virusne infekcije, može uzrokovati bolove u zglobovima i mišićima kod pacijenata. Ova studija obuhvaća 16 izvještaja o slučajevima koji govore o bolesti nakon Covida-19 sa simptomima sličnim reaktivnom artritisu. Od 16 identificiranih slučajeva, dva su zahtijevala intubaciju. Reumatske manifestacije bile su od artralgijske do mono-, oligo- i poliartritisa. Primjećeni su i entezitis i daktilitis. Četiri bolesnika razvila su kožne manifestacije uključujući novonastale psorijatične mrlje i vaskulički osip. C-reaktivni protein može biti uredan ili povišen. Utvrđeno je da je samo jedan od osam pacijenata HLA-B27 pozitivan. Utvrđeno je da su sva četiri pacijenta čija je sinovijalna tekućina testirana na COVID PCR negativna. Potporna terapija, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR) i prednizolon korišteni su za liječenje svih slučajeva. Samo je jedan pacijent dobio intraartikularnu injekciju (62).

Prvi slučaj reaktivnog artritisa povezanog s COVID-19 infekcijom opisan je u Turskoj. Radilo se o 73-godišnjem muškarcu sa šećernom bolešću, hipertenzijom i koronarnom bolešću srca, koji se javio na hitnu pomoć s poviješću groznice, slabosti i suhog kašlja tijekom jednog tjedna. Brisevi nazofarinksa i orofarinksa bili su pozitivni na COVID-19. Liječen je ceftriaksonom, hidroksiklorokinom i azitromicinom. Nekoliko dana nakon završetka liječenja COVIDa-19 razvio se asimetrični oligoarthritis donjih ekstremiteta. Pacijentu je zbog tipične kliničke slike i dokaza infekcije u prethodna dva tjedna dijagnosticiran reaktivni artritis uzrokovan covidom-19. Nakon liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima, simptomi artritisa potpuno su nestali (63).

Kao jedan od rjeđih uzročnika reaktivnog artritisa prepoznat je HIV virus. Reaktivni artritis je dokumentiran u do 11% HIV-pozitivnih ljudi, no čini se da učestalost bolesti varira između populacija (65). Glavni simptomi koji se pojavljuju, slično kao kod pacijenata koji nisu HIV pozitivni, su periferni artritis donjih ekstremiteta, entezitis i daktilitis. Česti su i circinatni balanitis, keratoderma blenoragika i uretritis, koji mogu biti teži nego u HIV negativnih pacijenata. Pozitivnost na HLA-B27 češća je u bijelaca s reaktivnim artritiskom povezanih s HIV-om nego u drugih rasa (66). Čini se da je prevalencija spondilartritisa povezanih s HIV-om ostala nepromijenjena uvođenjem HAART terapije (visoko aktivna antiretrovirusna terapija), dok je težina kožnih lezija blaža u slučajevima reaktivnog artritisa (65,66). Liječenje HIV infekcije odgovarajućim antivirusnim lijekovima prvi je korak u liječenju artritisa u HIV pozitivnih pacijenata, a zatim se možemo fokusirati na liječenje artritisa nesteroidnim antireumaticima, kortikosteroidima te po potrebi biološkim lijekovima.

Poncetova bolest rijetko je prijavljeni aseptični reaktivni poliartritis povezan s aktivnom pulmonalnom ili ekstrapulmonalnom infekcijom uzrokovanom *Mycobacterium tuberculosis*. Reaktivni artritis također je zabilježen nakon intravezikalne BCG terapije za rak mokraćnog mjehura (67). U literaturi je prijavljeno samo oko 200 slučajeva, a patogeneza bolesti ostaje nepoznata; međutim, smatra se da senzibilizirane CD4 + stanice induciraju artritis zbog bakterijskih antigena koji migriraju u zglobove. Bolest se obično brzo povuče nakon antituberkuloznih lijekova, ima odličnu prognozu i ne prelazi u kronični artritis (68). Ono što Poncetovu bolest razlikuje od klasičnog reaktivnog artritisa je izostanak izvanzglobnih simptoma kao i činjenica da nema aksijalnog zahvaćanja zglobova.

## 13. Zaključak

Reaktivni artritis i danas zbog svoje nepotpuno razjašnjene patogeneze predstavlja izazov u dijagnostici, stoga su potrebna daljnja istraživanja u tom području. S obzirom da ne postoji kauzalni lijek za reaktivni artritis, a liječenje je potpuno daljnja istraživanja dovesti će do poboljšanih terapija koje modificiraju bolest. Osim liječenja, bitna je prevencija, što ćemo postići edukacijom mladih seksualno aktivnih osoba o prakticiranju sigurnih odnosa kako bi se izbjegle spolno prenosive bolesti, koje su jedan od uzroka reaktivnog artritisa.

## 14. Sažetak

Reaktivni artritis (ReA) pripada skupini srodnih poremećaja poznatih kao seronegativni spondiloartritisi, koji imaju zajednička radiološka i klinička obilježja povezana s genetskim čimbenikom rizika HLA-B27. ReA upalni je artritis koji nastaje kao imunomodulirani sterilni upalni odgovor na infekciju, a događa se na udaljenom mjestu od primarne infekcije, najčešće 1 do 4 tjedna nakon infekcije. Tipično se javlja u mlađoj populaciji, s vrhuncem u dobi od 20 do 29 godina i češći je u bijele rase te u muškaraca. Reaktivnom artritisu najčešće prethodi infekcija gastrointestinalnog (GI) ili genitourinarnog (GU) trakta. Najčešći uzročnici u GI traktu su *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*, a u GU sustavu *Chlamydia trachomatis*. Kliničku sliku čine asimetrični oligoartritis, pretežito donjih ekstremiteta, entezitis, daktilitis te izvanzglobni

simptomi poput konjuktivitisa, iritisa, uretritisa, karditisa, smetnji provođenja te razne mukokutane lezija. Zbog klasične trijade simptoma (koja se javlja u samo 30% slučajeva) artritis, uretritisa i konjuktivitisa ReA poznat je još kao Reiterov sindrom. Dijagnoza se temelji na prethodnoj infekciji i karakterističnoj kliničkoj slici. S obzirom da ne postoji kauzalna terapija ReA, cilj liječenja je olakšati simptome i spriječiti kronične komplikacije bolesti. U liječenju je primarno potrebno eradicirati uzročnika aktivne infekcije, a zatim se primjenjuju nesteroidni antireumatici, analgetici, glukokortikoidi i imunosupresivi. Osim liječenja, bitna je prevencija, što ćemo postići edukacijom mladih seksualno aktivnih osoba o prakticiranju sigurnih odnosa kako bi se izbjegle spolno prenosive bolesti, koje su jedan od uzroka reaktivnog artritisa. Prognoza je ReA u većini slučajeva dobra, iako bolest u 30-63% pojedinaca progredira u kronicitet.

Ključne riječi: reaktivni artritis, klinička slika, liječenje

## 15. Summary

Reactive arthritis (ReA) belongs to a group of related disorders known as seronegative spondyloarthritis, which have common radiological and clinical features associated with the genetic risk factor HLA-B27. ReA is an inflammatory arthritis which occurs as an immunomodulated sterile inflammatory response to infection and occurs at a site away from the primary infection, most commonly 1 to 4 weeks after infection. It typically occurs in the younger population, with peak between the ages of 20 and 29, and is more common in Caucasians and males. Reactive arthritis is most often preceded by infection of the



gastrointestinal (GI) or genitourinary (GU) tract. The most common pathogens in the GI tract are *Salmonella*, *Shigella* and *Campylobacter*, and in the GU system *Chlamydia trachomatis*. The clinical picture consists of asymmetric oligoarthritis, mostly of the lower extremities, enthesitis, dactylitis and extraarticular symptoms such as conjunctivitis, iritis, urethritis, carditis, conduction disturbances and various mucocutaneous lesions. Due to the classic triad of symptoms (which occurs in only 30% of cases) of arthritis, urethritis and conjunctivitis, ReA is also known as Reiter's syndrome. The diagnosis is based on a previous infection and a characteristic clinical picture. Since there is no causal therapy for ReA, the goal of treatment is to alleviate symptoms and prevent chronic complications of the disease. In the treatment, it is primarily necessary to eradicate the cause of active infection, and then nonsteroidal antirheumatic drugs, analgesics, glucocorticoids and immunosuppressants are used. In addition to treatment, prevention is important, which we will achieve by educating young sexually active people about practicing safe relationships to avoid sexually transmitted diseases, which are one of the causes of reactive arthritis. The prognosis of ReA is good in most cases, although in 30-63% of individuals the disease progresses to chronicity.

Key words: reactive arthritis, clinical picture, treatment

## 16. Životopis

Antonela Tomić rođena je 2.7.1997. u Vinkovcima. U osnovnoj školi seli se u Zagreb, gdje kasnije završava XIII.gimnaziju. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci. Trenirala je karate iz kojeg ima brojna natjecanja iza sebe, a kao ljubitelj sporta predstavlja fakultet u raznim sportovima tijekom studiranja. Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja volontira na Klinici za ginekologiju i porodništvo.