

Artriti reattive: attualità in tema di diagnosi e terapia

Reactive arthritis: advances in diagnosis and treatment

C. Palazzi¹, I. Olivieri², C. Salvarani³, E. D'Amico⁴, G. Alleva¹, P. Vitullo¹, A. Petricca¹

¹Divisione di Reumatologia, Casa di Cura Polispecialistica "Villa Pini", Chieti;

²Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata, Ospedale "San Carlo" di Potenza ed Ospedale Civile di Matera;

³Unità Operativa di Reumatologia, Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia;

⁴Prima Divisione di Medicina Interna, Ospedale Civile, dello "Spirito Santo", Pescara

SUMMARY

Reactive Arthritis (ReA) is an aseptic synovitis developing after a primary infection distant from the joint, mainly localized in the gastrointestinal (Enteroarthritis) or genitourinary tract (Uroarthritis). Because of either the asymmetric joint involvement, the possibility of involvement of the spine and entheses, and the HLA-B27 association ReA is considered one of the spondylarthropathies. Recently, bacterial components or viable bacteria were found in joints during ReA. For this reason, the limits between ReA itself and infectious arthritis are now less definite. Generally accepted diagnostic and classification criteria are still lacking but the improvement in techniques for detection of bacteria increase the possibility to identify the triggering agents. Several studies have examined the role of antimicrobial drugs in ameliorating the natural course of ReA, with some positive results for Uroarthritis only. However, more conventional treatments based on NSAIDs, Sulfasalazine and steroids are effective in many cases.

Reumatismo, 2002; 54(2):105-112

CENNI STORICI

Nel 1916 l'osservazione di Hans Reiter che descrisse la comparsa di poliartrite, congiuntivite ed uretrite in un giovane uomo sofferente per diarrea sanguinolenta (1), inaugurò il capitolo delle artriti connesse ad episodi infettivi localizzati in regioni corporee distanti dalle articolazioni. Il termine di artrite reattiva (ARe) venne, invece, introdotto circa trenta anni or sono da Ahvonen per indicare un'artrite non suppurativa, conseguente ad una infezione intestinale da *Yersinia enterocolitica*, sviluppatasi grazie ad un supposto meccanismo patogenetico immuno-mediato (2). Con il passare del tempo, la stessa definizione fu impiegata per identificare quadri flogistici articolari che facevano seguito (dopo un periodo di una o poche settimane) ad infezioni determinate anche da altri germi (localizzati prevalentemente a livello intestinale o nelle vie urinarie). Permaneva, comunque, l'obbligo

che tali forme mantenessero le caratteristiche di sterilità del liquido sinoviale. I microrganismi che, nel corso del tempo, sono apparsi maggiormente implicati nella genesi delle ARe risultano *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* e *Campylobacter jejuni* (3).

Successivamente, l'osservazione delle caratteristiche cliniche di tali artriti, quali l'interessamento periferico asimmetrico (prevalentemente localizzato alle articolazioni degli arti inferiori) ed assiale, la presenza di entesiti e dattilite, il coinvolgimento oculare (uveiti anteriori) e muco-cutaneo (balanite, cheratoderma plantare, ecc) portò dapprima ad accomunare le stesse alle altre forme di spondiloartriti (4) ed infine alla loro definitiva inclusione, con pieno diritto, nel gruppo delle spondiloartriti da parte dell'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (5).

In anni ancora più recenti, il riscontro di batteri o di loro componenti all'interno delle articolazioni colpite da flogosi ha portato a rivedere il meccanismo patogenetico ipotizzato inizialmente (3). Kuipers *et al.*, in un recente editoriale, individuano due tipi di ARe, il primo definito "infection reactive

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Carlo Palazzi, Via Legnago 23, 65123 Pescara,

E-mail: kaps57@virgilio.it

arthritis" caratterizzato dalle presenza di germi vivi (seppure non coltivabili) nelle articolazioni ed il secondo indicato come "infection triggered reactive arthritis" nel quale sono rilevabili, a livello sinoviale, esclusivamente antigeni batterici (6). L'infezione a distanza innescante il processo patogeno conserva la sua importanza come luogo di provenienza dei batteri (7, 8) o di loro parti antigeniche artritogene, trasportate nel torrente ematico all'interno delle cellule fagocitiche o come componenti di immunocomplessi (8). Pertanto, con il progredire delle conoscenze, diventano sempre più indistinti i confini tra artriti infettive e reattive, sebbene si ritenga ancora che termini quali artrite infettiva, settica, purulenta o suppurativa debbano rimanere riservati alle forme in cui sia possibile ottenere una coltura batterica dal liquido sinoviale (6, 9). La comparsa di artriti dopo la somministrazione di vaccini a base di germi uccisi (*Salmonella*) (10) o di proteine virali (HBV) (11) conferma che, per la induzione della flogosi articolare, non è indispensabile la presenza di germi vivi.

In una interessante Rassegna, Paavo e Auli Toivanen hanno ipotizzato l'esistenza di due gruppi di ARE, [in base a criteri diversi rispetto a quelli di Kuipers (6), citati in precedenza]; il primo correlato, in alta percentuale di casi, alla presenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27, il secondo da quest'ultimo del tutto svincolato (8). Le artriti del primo gruppo risultano provocate proprio da quei germi già prima elencati come i più frequentemente associati ad artrite (*Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri* e *Campylobacter jejuni*). Ad esse sole, più inclini alla cronicizzazione e ad evolvere in quadri indistinguibili dalla Spondilite Anchilosante, spetterebbe di essere incluse tra le Spondiloartriti (8) Secondo un importante gruppo di 34 esperti internazionali, solo a queste stesse forme dovrebbe essere attribuita la definizione di ARE mentre le altre andrebbero più semplicemente indicate come "post-infettive" (9). Le infezioni da *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* e da *Clostridium difficile* vengono indicate, dallo stesso gruppo di esperti, come "possibili" cause di ARE. È, comunque, assai probabile che anche altri germi siano in grado di indurre artriti con un meccanismo HLA-B27 correlato (3).

Le ARE conseguenti ad infezioni urinarie vengono spesso indicate con il termine di Uroartriti, mentre quelle indotte da infezioni intestinali sono sovente definite Enteroartriti (9).

DIAGNOSI. QUALI CRITERI?

I primi tentativi di elaborare dei criteri diagnostici per le ARE risalgono agli anni ottanta (12-14). Essi si basavano esclusivamente sul riscontro sintomatico di infezioni urinarie od enteriche cui facevano seguito dei quadri di spondiloartrite. All'epoca, era ancora preferito il termine di Sindrome di Reiter e si valorizzavano maggiormente le componenti extra-articolari (cutanee, mucose, oculari) della presentazione clinica. Alcuni degli stessi Autori hanno ribadito, anche recentemente, un approccio esclusivamente clinico alla diagnosi delle ARE (15, 16).

Altri esperti quali Sieper e Braun, consigliano un iter diagnostico più al passo con i tempi che tenga conto, in particolare, della necessità di identificare, per quanto possibile, i germi innescanti l'artrite (17). Gli stessi Autori giustamente ravvisano come un approccio diagnostico basato unicamente su dati clinici determini una ipervalutazione degli aspetti extrarticolari della malattia (tra l'altro assenti nella maggior parte dei casi) e generi, nel contempo, gravi difficoltà di differenziazione con le altre spondiloartriti (17). Conseguente a questa impostazione è stata la compilazione di nuovi Criteri Preliminari per la Classificazione delle ARE (riportati nella tabella I), come risultanza delle risposte fornite da 34 esperti europei ed americani, ad un articolato e completo questionario (9). Tali criteri, lungi dall'essere esaustivi e definitivi, si pongono come espressione dell'attuale stato delle conoscenze e come valido tentativo di uniformare il significato da dare alla definizione di ARE.

In effetti, in una recente revisione critica della letteratura riguardante le ARE apparsa su *Journal of Rheumatology*, Pacheco-Tena *et al.* avevano evidenziato come solo il 22,5% delle pubblicazioni in tale campo avessero fatto riferimento a criteri diagnostici, per di più spesso estemporanei e differenti tra loro (18). In tale lavoro, gli Autori proponevano, essi stessi, un set di criteri classificativi (18); subito però (sul medesimo numero della rivista), alcuni aspetti di questi criteri erano stati autorevolmente criticati (17). In particolare, veniva rilevato il mancato riferimento al coinvolgimento specifico delle articolazioni degli arti inferiori e la scarsità di dettagli sui metodi di identificazione batterica da impiegare.

Ad ogni modo, l'uso, nella pratica clinica, di criteri indicati come "classificativi" (che dovrebbero perciò puntare più sulla specificità che sulla sensibilità) e non come "diagnostici", solleva sempre

Tabella I - Criteri classificativi preliminari delle Artriti Reattive (ARe) (adattati da: J. Braun et al., voce bibliografica n° 9)

CRITERI MAGGIORI
<p>1) Artrite (almeno 2 dei seguenti 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asimmetrica - Interessamento mono od oligoarticolare - Interessamento degli arti inferiori <p>2) Infezione sintomatica antecedente (almeno 1 dei seguenti 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enterite (diarrea per almeno 1 giorno, da 3 gg a 6 settimane prima dell'artrite) - Uretrite (disuria/incontinenza per almeno 1 giorno, da 3 gg a 6 settimane prima dell'artrite)
CRITERI MINORI
<p>1) Evidenza di infezione scatenante (almeno 1 dei seguenti 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positività delle ricerche urinarie o su tampone uretrale/cervicale della <i>Chlamydia trachomatis</i> (mediante metodica LCR) - Coprocultura positiva per uno dei batteri intestinali ARe-correlati <p>2) Evidenza di infezione sinoviale persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positività della ricerca della <i>Chlamydia trachomatis</i> (mediante metodica PCR)
DEFINIZIONE DIAGNOSTICA DI ARe
<p>ARe definita: 2 criteri maggiori + 1 criterio minore ARe probabile: 2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore + almeno 1 criterio minore</p>
ELEMENTI ULTERIORI DI CLASSIFICAZIONE
<p>In rapporto alla localizzazione dell'infezione scatenante: a) Uroartrite; b) Enteroartrite In rapporto alla durata dell'artrite: ARe acuta (durata ≤ 6 mesi); ARe cronica (durata ≥ 6 mesi).</p>
CRITERI DI ESCLUSIONE
<p>Esclusione di altre affezioni reumatiche definite, mediante anamnesi, esame obiettivo e la esecuzione (almeno) dei seguenti esami: esame microscopico (+ ricerca cristalli) e colturale del liquido sinoviale (quando disponibile); fattore reumatoide; ANA; se opportuno: anticorpi anti-<i>Borrelia burgdorferi</i> ed anti-streptococco; ricerca radiologica di condrocalcinosi; valutazione radiologica della riduzione dello spazio articolare.</p>

perplessità, e lascia, comunque, aperto il campo a valutazioni talvolta troppo personali.

IDENTIFICAZIONE DEI GERMI ARTRITOGENI. QUALI TESTS UTILIZZARE?

Non esistono pareri uniformi sui tests laboratoristici da utilizzare per l'identificazione dei germi innescanti le ARe (9). Il progresso tecnico, che mette a

disposizione metodiche sempre più numerose e relativi kits, se, da un lato, aumenta le capacità di indagini, dall'altro crea esperienze diverse che sono poi difficili da confrontare e da conciliare.

Diamo cenno delle più significative esperienze nel campo.

In caso di artrite successiva ad infezione uro-genitale è ritenuta necessaria la ricerca della *Chlamydia trachomatis* nelle urine e nelle secrezioni genitali (9). In un recentissimo lavoro, l'indagine è stata condotta con la coltura su cellule e la successiva identificazione dei corpi inclusi specifici mediante anticorpi anti-chlamydia, in immunofluorescenza (19). Nello stesso lavoro, si è proceduto anche alla determinazione sierica degli anticorpi anti-*Chlamydia trachomatis*, mediante microimmunofluorescenza (MIF) ed un assai meno affidabile test all'immunoperossidasi. L'analisi ha evidenziato che non sempre vi è concordanza tra le metodiche impiegate, che il test sierologico in MIF è apparso, fra i tre utilizzati, il più sensibile e che l'uso di più tests aumenta le possibilità di individuare una infezione da *Chlamydia* (19). Tale ricerca induce, quindi, ad una rivalutazione della sierologia, non da tutti ritenuta importante (9). Altri lavori hanno posto in evidenza l'elevata affidabilità, nello studio della sierologia per la *Chlamydia*, anche di alcuni tests in immunoblotting ed in EIA (enzyme immunoassay) (20, 21).

È raccomandato procedere alla ricerca urinaria della *Chlamydia* nelle prime urine del mattino (22, 23). Attualmente, tra i tests per la ricerca della *Chlamydia* su urine o secrezioni uro-genitali quelli che usano metodi di amplificazione genica quali la LCR (ligase chain reaction), la PCR (polymerase chain reaction), la TMA (transcription-mediated amplification) e la SDA (strand displacement amplification) sono da considerare affidabili ed ancora superiori ai più economici tests in EIA (24, 25), nonostante il progressivo miglioramento di questi ultimi (24, 26).

Un interessante metodo diagnostico, introdotto da alcuni anni, è quello della ricerca della *Chlamydia* nella membrana o nel liquido sinoviale mediante metodica PCR (27, 28). Gli iniziali entusiasmi suscitati da tale indagine (9, 17) sono stati, successivamente, ridimensionati dal riscontro di positività del test in soggetti del tutto asintomatici (29) e dalla mancata concordanza dello stesso con la produzione di linfociti T ed anticorpi specifici (30). Del tutto recentemente, però, un autorevole gruppo ha riproposto con successo la metodica nel reinquadramento, come ARe *Chlamydia*-correlate, di una

serie oligoartriti indifferenziate (31). Bas e Vischer hanno indicato la utilità di ricercare gli anticorpi anti-MOMP (major outer membrane protein) della *Chlamydia* nel liquido sinoviale, in ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (32).

Anche sui tests da impiegare per l'identificazione degli enterobatteri artritogeni non esistono certezze. L'esame colturale delle feci va sempre effettuato (19). Per lo studio sierologico mediante metodica EIA è stata ritenuta diagnostica, per le infezioni da *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* e *Campylobacter jejuni*, la presenza di anticorpi appartenenti a più classi immunoglobuliniche con titoli superiori a 3 Deviazioni Standard, rispetto alla popolazione sana, oppure superiori a 2 Deviazioni Standard in presenza di enterite sintomatica (19). Anche i tests di agglutinazione (Widal) vengono impiegati da alcuni esperti nella diagnostica per la *Yersinia enterocolitica* (9, 19).

La ricerca intrarticolare del DNA degli enterobatteri in soggetti con ARE, mediante metodica PCR, ha fornito, perlopiù, risultati deludenti (33-35).

Per le infezioni da Shigella i tests sino ad oggi disponibili vengono ritenuti scarsamente affidabili (9). L'impiego della PCR su campioni di feci permette, comunque, di incrementare le capacità identificative della sola coltura (36).

Un breve accenno alla diagnostica delle infezioni ancora indicate come "possibili" cause di ARE (*Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* e *Clostridium difficile*).

Le metodiche ritenute più efficaci per individuare una infezione da *Chlamydia pneumoniae* sono quelle in microimmunofluorescenza su siero (37, 21) e, nel liquido sinoviale, quelle in PCR (38).

Ureaplasma urealyticum e *Mycoplasma hominis* possono essere ricercati nelle secrezioni urogenitali mediante coltura (39, 40) e, mediante PCR, nel liquido sinoviale (41). Questi germi (ed altri Micoplasmi) sono stati identificati anche con metodiche colturali nel liquido sinoviale di adulti (42) e bambini (43) affetti da varie forme di artriti. Tale riscontro rende più complessa la classificazione delle artriti correlate ai due batteri: infettive? reattive? oppure entrambi i meccanismi patogenetici sono alternativamente possibili?

Uno studio ha, recentemente, correlato l'infezione intestinale da *Clostridium difficile* con l'insorgenza di ARE. Nel lavoro in questione l'identificazione batterica è stata effettuata mediante ricerca fecale della specifica tossina A, con metodica EIA (44).

Concludendo il paragrafo sulla diagnostica, appare doveroso sottolineare alcuni concetti:

1) Il progredire delle tecniche di diagnosi batteriologica promette di aumentare progressivamente il numero di soggetti in cui sarà possibile individuare il germe innescante l'ARE, e di ridurre, nel contempo, i casi classificati come mono/oligoartriti indifferenziate.

2) L'uso contemporaneo di più tests permette di accrescere le capacità diagnostiche;

3) Il rapido evolversi delle metodiche laboratoristiche rende però problematico l'inserimento di specifiche tecniche nell'ambito di criteri classificativi e/o diagnostici delle ARE, pena il rapido "invecchiamento" degli stessi.

4) Il riscontro di un quadro clinico di ARE e di una contemporanea infezione non stabilisce automaticamente l'esistenza di una correlazione eziopatogenetica tra esse. La possibilità di errori in tal senso aumenta quando un determinato microrganismo mostra un'elevata prevalenza nella popolazione. È stato, ad esempio, dimostrato che l'infezione da *Chlamydia trachomatis* è assai frequente nelle giovani reclute dell'esercito americano di sesso femminile, raggiungendo addirittura una prevalenza del 12,2% nel gruppo delle reclute diciassetenni (23). Prevalenze di oltre il 20% vengono riportate per l'*Ureaplasma* in soggetti sani (40), con picchi del 40% in quelli di sesso femminile (45).

TRATTAMENTO

Farmaci antibatterici

Negli ultimi anni gli effetti del trattamento antibatterico sulle ARE sono stati valutati in vari studi. Il rationale della somministrazione di antibiotici risiede nella ipotetica possibilità che la eradicazione del germe trigger sia in grado di interrompere il meccanismo immuno-reattivo alla base della flogosi articolare. A sua volta, questa idea è basata sul riscontro di antigeni batterici e/o di batteri vivi all'interno delle articolazioni di soggetti affetti da ARE (3, 46, 47).

Per quanto riguarda le Enteroartriti, i risultati delle terapie antimicrobiche appaiono deludenti. Trattamenti di 3 mesi con Ciprofloxacina sono stati condotti da diversi gruppi. Tale farmaco è stato scelto in virtù della sua azione sulla maggior parte degli enterobatteri trigger, per la sua buona diffusione tissutale e la ottima tollerabilità (47). Già nel 1993 Toivanen *et al.* non riuscirono a dimostrarne

l'efficacia in ARE indotte da *Yersinia*, in uno studio in doppio cieco (48). Sempre in ARE innesca- te da *Yersinia*, Hoogkamp-Korstanje *et al.* hanno recentemente riscontrato solo una "tendenza" ad una più rapida remissione del quadro, malgrado una precoce eradicazione intestinale del germe ed una ridotta persistenza di IgA specifiche circolan- ti (49). Anche Sieper *et al.* hanno rilevato man- canza di efficacia della Ciprofloxacina su ARE cor- relate a *Yersinia* e *Salmonella* (50) e a simili con- clusioni sono pure giunti Yli-Kerttula *et al.* (51). Trattamenti più brevi con antibatterici diversi (Pi- vampicillina, Doxiciclina, Eritromicina, Cotri- moxazolo, Cinnoxacina) in ARE correlate a *Yersi- nia*, *Salmonella* e *Campylobacter* non hanno sortito effetti migliori (52).

Nel campo delle Uroartriti i risultati ottenuti della terapia antibiotica sono stati più variegati. In un studio ormai considerato "storico" Bardin *et al.* dimostrarono l'efficacia di un breve trattamento con tetraciclina o eritromicina nel ridurre, in mo- do percentualmente cospicuo, la comparsa di ARE dopo episodi di infezione delle vie urinarie (53). In effetti, solo il 10% dei soggetti trattati sviluppò un'artrite contro il 37% degli individui non tratta- ti o curati con penicillina.

Su Uroartriti da *Chlamydia* già instaurate, il grup- po finlandese di Lauhio *et al.* rilevò una efficacia significativa della somministrazione, per 3 mesi, della Limeciclina (una tetraciclina) (54). Nel me- desimo lavoro, la stessa terapia non mostrò effetti nei confronti delle Enteroartriti. Successivamente, lo stesso gruppo ipotizzò che il risultato positivo del prolungato trattamento potesse dipendere (per intero o parzialmente) dal suo potere di inibizione nei confronti delle collagenasi (55). Tale ipotesi, si- curamente plausibile, non rende conto, però, della mancata efficacia sulle enteroartriti. Remissione in alcuni casi di ARE cronica *Chlamydia*-correlata è stata ottenuta da Wollenhaupt *et al.* con la Doxici- clina (un'altra tetraciclina), indipendentemente dal fatto che la somministrazione avvenisse per brevi (2 settimane) o lunghi (4 mesi) periodi (56). Un re- centissimo ed autorevole lavoro non ha conferma- to l'efficacia della Doxiciclina su ARE e spondi- loartriti in genere, anche in soggetti con preceden- te infezione da *Chlamydia* (57).

L'assunzione di Ciprofloxacina, per 3 mesi, non ha mostrato segni concreti di efficacia nelle Uroartri- ti da *Chlamydia* (50, 51). La persistenza dell'artri- te è verosimilmente correlata alla capacità che la *Chlamydia* possiede di poter resistere, nei tessuti articolari, a prolungati trattamenti antibatterici (58).

Dati sicuramente più favorevoli vengono riportati a proposito delle Uroartriti correlate ad *Ureapla- sma urealyticum*. Nel 1994, Horowitz *et al.* riusci- rono ad ottenere la remissione completa di ARE croniche con un ciclo di 3 mesi di Ciprofloxacina, in 4 soggetti su 6 (39). Più recentemente, anche il nostro gruppo ha riportato la pronta remissione di 7 casi su 10 di monoartriti croniche correlate ad in- fezione da *Ureaplasma*, usando differenti antimicro- bicici (chinoloni, minociclina, aztreonam), se- condo quanto indicato dall'antibiogramma e per periodi più brevi (10-30 giorni) (59).

Con tutta probabilità, anche altri batteri possono es- sere causa di Uroartriti debellabili con antibiotici. In effetti, nel 1997 abbiamo riportato la rapida re- gressione di artriti croniche insorte dopo un episo- dio flogistico genito-urinario, con l'uso di chino- loni, in soggetti in cui non era stato possibile iden- tificare infezioni da *Chlamydia*, *Ureaplasma* o Mi- coplasmi (60).

Terapia farmacologica "tradizionale"

In molti casi l'uso dei FANS può costituire la ba- se del trattamento. Il quadro clinico, spesso scar- samente aggressivo e l'assenza di compromissio- ne dello stato generale dei malati giustificano il ri- corso ad un approccio terapeuticamente "dolce" (61). L'interessamento mono od oligoarticolare, ti- pico delle ARE, rende attuabili le infiltrazioni di corticosteroidi. Nei casi più severi, è giustificato il ricorso agli steroidi per via sistemica. Auli Toiva- nen consiglia, al proposito, di iniziare con 30-40 mg di prednisolone/die, da ridurre in tempi brevi, sino alla interruzione (61).

Sebbene non esistano dati conclusivi sul valore del trattamento con farmaci "di fondo" (61), esperien- ze positive vengono riportate con la Sulfasalazina (47, 62). In effetti, numerosi studi mostrano signifi- cative percentuali di miglioramento e/o di remis- sione con tale farmaco (63-65). Un solo importan- te lavoro ha evidenziato modesti vantaggi rispetto al placebo (66). Le esperienze con altre molecole quali il Metotressato, la Ciclosporina e l'Azatio- prina sono, allo stato attuale, scarse e frammenta- rie (67-69).

BIBLIOGRAFIA

1. Reiter H. Über eine bisher unerkannte Spirochätenin- fektion. DMW 1916; 50: 1535-36.
2. Ahavonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. Acta Rheum Scand 1969; 15: 232-53.

RIASSUNTO

Le ARe sono delle artriti non purulente che si sviluppano dopo un'infezione occorsa in una differente sede corporea, principalmente il tubo intestinale (Enteroartriti) o le vie genito-urinarie (Uroartriti). A causa del coinvolgimento articolare asimmetrico, del possibile interessamento del rachide e delle entesi, nonché della frequente associazione con l'antigene di istocompatibilità HLA-B27, esse sono incluse tra le Spondiloartriti. Negli ultimi anni, antigeni batterici e persino batteri vivi sono stati identificati all'interno delle articolazioni, in corso di ARe. Ciò ha reso sempre più indistinti i confini tra le ARe stesse e le artriti infettive. Mancano, a tutt'oggi, dei criteri diagnostici e classificativi universalmente accettati, in compenso, il miglioramento delle tecniche di diagnosi batteriologica ha incrementato le nostre capacità di identificare i germi trigger. Molti studi hanno esaminato l'effetto delle terapie antimicrobiche sul corso naturale delle ARe, evidenziando qualche risultato positivo solo per le Uroartriti. Ad ogni modo, trattamenti più convenzionali, incentrati sull'impiego di FANS, Sulfasalazina e steroidi risultano efficaci in molti casi.

Parole chiave: Artriti reattive, sindrome di Reiter, uroartriti, enteroartriti.

Key words: *Reactive arthritis, Reiter's syndrome, uroarthritis, enteroarthritis.*

3. Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 300-5.
4. Moll JM, Haslock J, Macrae IF, Wrigth V. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53: 343-64.
5. Dougados M, van der Linden s, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
6. Kuipers JG, Kohler L, Zeidler H. Reactive or infectious arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 661-4.
7. Schumacher HR jr. Reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 261-73.
8. Toivanen P, Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 737-41.
9. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigation for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol* 2000; 27: 2185-92.
10. Calin A, Goulding N, Brewerton D. Reactive arthropathy following salmonella vaccination. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1197.
11. Hassan W, Oldham R. Reiter's syndrome and reactive arthritis in health care workers after vaccination. *BMJ* 1994; 309: 94.
12. Wilkens RF. Reiter's syndrome: evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 844-9.
13. Calin A. Reiter's syndrome. In Calin A, ed. *Spondylarthropathies*. Orlando, Florida: Grune & Stratton, 1984: 119-50.
14. Amor B. Reiter's syndrome and reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 315-9.
15. Amor B. Reiter's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 1218-27.
16. Calin A. Reactive arthritis and Reiter's syndrome - the clinical spectrum. In: Calin A, Taurog JD, eds. *Spondylarthritides*. Oxford: Oxford University Press; 1998: 41-57.
17. Sieper J, Braun J. Problems and advances in the diagnosis of reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1222-24.
18. Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Cazarín J, Pérez-Díaz J. A proposal for the classification of patients for clinical and experimental studies on reactive arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1338-46.
19. Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripemberb-Lerche C, Groh A, Uksila J, et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 337-43.
20. Bas S, Muzzin P, Ninet B, Bornand JE, Scieux C, Vischer TL. Chlamydial serology: comparative diagnostic value of immunoblotting, microimmunofluorescence test, and immunoassays using different recombinant proteins and antigens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1368-77.
21. Tuuminen T, Palomaki P, Paavonen J. The use of serological tests for the diagnosis of chlamydial infection. *J Microbiol Methods* 2000; 42: 265-79.
22. Rabenau H, Berger A, Doerr HW, Weber B. Testing for *Chlamydia trachomatis* in urine. *Lancet* 1997; 349: 1024-5.
23. Gaydos CA, Howell MR, Pare B, Clark KL, Ellis DA, Hendrix RM, et al. *Chlamydia trachomatis* infection in female military recruits. *N Engl J Med* 1998; 339: 739-44.
24. Van Dyck E, Ieven M, Pattyn S, Van Damme L, Laga M. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1751-6.
25. Pasternak R, Vuorinen P, Miettinen A. Comparison of a transcription-mediated amplification assay and polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia trachomatis* in first-void urine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 142-4.
26. Tanaka M, Nakayama H, Sagiyama K, Haraoka M, Yoshida H, Hagiwara T, et al. Evaluation of a new amplified enzyme immunoassay (EIA) for the detection of

- Chlamydia trachomatis in male urine, female endocervical swab, and patient obtained vaginal swab specimens. *J Clin Pathol* 2000; 53: 350-4.
27. Bas S, Griffais R, Kvien TK, Glennas A, Melby K, Vischer TL. Amplification of plasmid and chromosome Chlamydia DNA in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1005-13.
 28. Branigan PJ, Gerard HC, Hudson AP, Schumacher HR Jr, Pando J. Comparison of synovial tissue and synovial fluid as the source of nucleic acids for detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1740-6.
 29. Schumacher HR jr, Arayssi T, Crane M, Lee J, Gerard H, Hudson AP, et al: Chlamydia trachomatis nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1281-4.
 30. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, Braun J, Ward ME. 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: 845-54.
 31. Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, Zeidler H, Hammer M, Kuipers JG, et al. Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: results a prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2679-85.
 32. Bas S, Vischer TL. Chlamydia trachomatis antibody detection and diagnosis of reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1054-9.
 33. Braun J, Tuszewski M, Eggens U, Mertz A, Schauer-Petrowskaja C, Doring E, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequence of multiple bacterial species in inflammatory joint disease. I. Screening of synovial fluid samples of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997; 24: 1092-100.
 34. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, Haberle J, Bollow M, Eggens U, et al. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequence of multiple bacterial species in inflammatory joint disease. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. *J Rheumatol* 1997; 24: 1101-5.
 35. Nikkari S, Rantakokko K, Ekman P, Mottonen T, Leirisalo-Repo M, Vrtala M, et al. Salmonella triggered reactive arthritis: use of polymerase chain reaction, immunocytochemical staining and gas chromatography-mass spectrometry in the detection of bacterial components from synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1999; 42:84-9.
 36. Dutta S, Chatterjee A, Dutta P, Rajendran K, Roy S, Pramanik KC, et al. Sensitivity and performance of a direct PCR with stool samples in comparison to conventional techniques for diagnosis of Shigella and enteroinvasive Escherichia coli infection in children with acute diarrhoea in Calcutta, India. *J Med Microbiol* 2001; 50: 667-74.
 37. Hannu T, Puolakainen M, Leirasalo-Repo M. Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 411-4.
 38. Schumacher HR jr, Gérard HC, Arayssi T, Pando JA, Branigan PJ, Saaibi DL, et al. Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1889-93.
 39. Horowitz S, Horowitz J, Taylor-Robinson D, Sukenik S, Apte RN, Bar-David J, et al. Ureaplasma urealyticum in Reiter's Syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 877-82.
 40. Erlacher L, Wintersberger W, Menschik M, Benke-Studnicka A, Machold K, Stanek G, et al. Reactive arthritis: urogenital swab culture is the only useful diagnostic method for the detection of the arthritogenic infection in extra-articularly asymptomatic patients with undifferentiated oligoarthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 838-42.
 41. Li F, Bulbul R, Schumacher HR Jr, Kleber-Emmons T, Callegari PE, Von Feldt JM et al. Molecular detection of bacterial DNA in venereal-associate arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 950-8.
 42. Schaeferbeke T, Renaudin H, Clerc M, Lequen L, Vernhes JP, De Barbeyrac R et al. Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 310-14.
 43. Poggio TV, Orlando N, Galanternik L, Grinstein S. Microbiology of acute arthropathies among children in Argentina: Mycoplasma pneumoniae and hominis and Ureaplasma urealyticum. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 304-8.
 44. Kocar IH, Caliskaner Z, Pay S, Turan M. Clostridium difficile infection in patients with reactive arthritis of undetermined etiology. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 357-62.
 45. Furr PM, Taylor-Robinson D. Prevalence and significance of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the urines of a non-venereal disease population. *Epidemiol Infect* 1987; 98: 353-9.
 46. Sieper J, Braun J. Reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 238-43.
 47. Toivanen A. Bacteria-triggered reactive arthritis. Implications for antibacterial treatment. *Drugs* 2001; 61: 343-51.
 48. Toivanen A, Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Merilhatipalo R, Granfors K, Seppala J. Effect of antimicrobial treatment on chronic reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 301-7.
 49. Hoogkamp-Korstanje JA, Moesker H, Bruyn GA. Ciprofloxacin versus placebo for treatment of Yersinia enterocolitica triggered reactive arthritis. *Ann Reum Dis* 2000; 59: 914-7.
 50. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1386-96.
 51. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect on a three-month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 565-70.

52. Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Karnell A, et al. Early antibiotics treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ* 1990; 301: 1299-302.
53. Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 190-4.
54. Lahuio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 190-4.
55. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, Saikku P, Repo H. The anticollagenolytic potential of lymecycline in the long-term treatment of reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 6-14.
56. Wollenhaupt J, Hammer M, Pott HG, et al. A double blind, placebo-controlled comparison of 2 week versus 4 months treatment with doxycycline in Chlamydia-induced reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S143.
57. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, Buchanan W, et al. Randomised, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1088-94.
58. Beutler AM, Hudson AP, Whittum-Hudson JA. Chlamydia trachomatis can persist in joint tissue after antibiotic treatment in chronic Reiter's syndrome/reactive arthritis. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: 125-30.
59. Palazzi C, D'Amico E, D'Agostino L, Alleva G, Neva MG, Pace-Palitti V, et al. Antibigram-driven antimicrobial treatment for *Ureaplasma urealyticum* genitourinary infection can be effective against chronic monoarthritis. *Clin Exp Rheum* 2001; 19: 230-1.
60. Palazzi C, D'Amico E, Fratelli V, Capani F: Chronic arthritis after genitourinary inflammation responsive to quinolones. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: 183-4.
61. Toivanen A. Managing reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 117-9.
62. Olivieri I, Cantini F, Salvarani C. Diagnostic e classification criteria, clinical and functional assessment, and therapeutic advances for spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 284-90.
63. Mielants H, Veys EM, Joos R. Sulphasalazine (Sulazopyrin) in the treatment of enterogenic reactive synovitis and ankylosing spondylitis with peripheral arthritis. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 80-3.
64. Trnavsky K, Peliskova Z, Vacha J. Sulphasalazine in the treatment of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988; 67: 76-9.
65. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Casey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2021-7.
66. Egsmose C, Hansen TM, Andersen LS, Beier JM, Christensen L, Ejstrup L et al. Limited effect of sulfasalazine treatment in reactive arthritis. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 1997; 57: 32-6.
67. Lally EV, Ho G Jr. A review of methotrexate therapy in Reiter's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1985; 15: 139-45.
68. Calin A. A placebo-controlled cross-over study of azathioprine in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 653-5.
69. Kiyohara A, Takamori K, Niizuma N, Ogawa H. Successful treatment of severe recurrent Reiter's syndrome with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 482-3.