

РАЈТЕРОВ СИНДРОМ У ТОКУ САЛМОНЕЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Предраг ЧАНОВИЋ, Олгица ГАЈОВИЋ, Жељко МИЈАИЛОВИЋ

Клиничко-болнички центар, Инфективно одељење, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су приказана два болесника са Рајтеровим (*Reiter*) синдромом након салмонелозне инфекције који су лечени на Инфективном одељењу Клиничко-болничког центра у Крагујевцу. Код првог болесника су се десетак дана после почетка салмонелозне инфекције најпре појавили оток и бол десног скочног зглоба уз изражену конјунктивалну инјекцију, да би се у наредна два месеца сукцесивно појављивали и отоци на левом коланском, левом лакатном и првом метатарзофалангом зглобу десног стопала. Код другог болесника се две недеље након почетка салмонелозе појављује оток левог ручног зглоба, а недељу дана касније и оток десног ручног и десног скочног зглоба. Код оба болесника био је изражен инфламацијски синдром (високе вредности седиментације, фибриногена и С-реактивног протеина) уз негативне реуматодне факторе и позитиван антиген *HLA-B27*. Ток болести је у оба случаја био повољан. На примењену терапију нестероидним антиинфламацијским лековима знаци артритиса су се повукли после три месеца. Нису регистровани рецидивни артритиса у наредне четири године код првог, односно две године код другог болесника.

Кључне речи: Рајтеров синдром, артритис, салмонелоза.

УВОД

Рајтеров (*Reiter*) синдром се јавља након акутне, неспецифичне урогениталне или цревне инфекције. Карактеришу га серонегативни артритис, промене на очима (конјунктивитис или увеитис) и промене на кожи (кератодермија) и слузницама (баланитис, стоматитис). Клиничка слика није увек потпуна, често изостају кожане и очне промене, тако да се болест манифестује само артритисом [1-3]. Према подацима из литературе [4], нема значајнијих клиничких, радиографских и имуногенетских разлика између болесника са потпуним и непотпуним обликом болести.

Етиологија и патогенеза овог синдрома нису у потпуности разјашњени. Сматра се да у настанку обољења најважнију улогу имају инфективни агенси и генетска предиспозиција организма [1, 2, 5, 6]. Од инфективних агенаса најчешће се помињу хламидије и микоплазма (узрочници урогениталних инфекција) [7], шигеле, салмонеле и јерсиније (узрочници цревних инфекција) [5, 6, 8-10]. Сматра се да инфективни агенси делују као преципитирајући фактор у испољавању болести, а да генетска предиспозиција има значаја у настанку болести, о чему сведочи чињеница да се код око 90% оболелих налази антиген *HLA-B27* [1, 2, 11].

Болест се најчешће јавља код мушкараца током треће деценије живота, али се постколитисни облик јавља и у дечјем добу и код старијих особа, и то подједнако често код оба пола [1, 2, 4].

Од једне до три недеље након уретритиса или колитиса јављају се промене на зглобовима, најчешће асиметрични олигоартритис (захваћено мање од четири зглоба) на доњим екстремитетима уз опште симптоме инфекције, као што су повишена температура, малаксалост и слаб апетит. У питању је реактивни артритис асептичног карактера [1, 2, 4]. Најчешће су захваћени колански, скочни и метатарзофалангни зглобови [2, 4, 12, 13]. Понекад су на истом прсту истовремено захваћени метатарзофалангни,

проксимални и дистални интерфалангни зглоб, што прсту даје изглед кобасице (дактилитис) [4].

Артритис је субакутног тока и најчешће након трајања од неколико месеци (2-12) пролази без секвела. Код 50-60% болесника јављају се рецидивни артритиса од две до пет година након првог напада [1, 4]. Код 10% оболелих артритис поприма хроничан ток, захватајући више од четири зглоба [1, 14]. У почетку или у току болести могу се јавити ентезитис, сакроилиитис, а ређе и спондилитис.

Очне лезије у виду обостраног конјунктивитиса најчешће претходе артритису и обично трају неколико дана. Ређе се могу јавити еписклеритис или акутни увеитис [1, 2, 4].

Промене на кожи у виду кератодермије јављају се код око 25% болесника, и то у тежим случајевима [1, 4], најчешће на табанима и длановима. Једна од најкарактеристичнијих мукокутаних манифестација у Рајтеровом синдрому је цирцинатни баланитис, а манифестује се појавом безболних, површних улцерација на глансу пениса или на препуцијуму [15]. Сличне улцерације могу се видети и у усној дупљи.

Од кардијалних манифестација могући су аортитис, аортна инсуфицијенција и миокардитис [16, 17].

Дијагноза се поставља на основу карактеристичне клиничке слике, тока болести и одговарајућих лабораторијских анализа. У активној фази болести налазимо изражен запаљенски синдром: убрзана седиментација еритроцита, повишене вредности фибриногена, диспротеиније, позитиван С-реактивни протеин, а често је присутна и леукоцитоза [1, 4]. Понекад се може наћи и повишен антистрептолизински О титар. Код 90% болесника налазимо антиген *HLA-B27*, док је реуматодни фактор одсутан [4, 6, 11]. Радиолошки су остеопороза и узуре слабије изражене него у реуматодном артритису, а појављују се касно у хроничним облицима болести. Карактеристична је појава ентезитиса у подручју петне кости [15], као и на осталим костима стопала. Сакроилиитис и спондилитис карактеришу се честом асиметри-

јом и стварањем атипичних синдесмофита и параспиналних осификација [3, 4].

У диференцијалној дијагнози треба разликовати гонококни артритис, псоријазни артритис, затим Бехцетов (*Behçet*) синдром, ентеропатски артритис, као и атипични реуматоидни артритис.

С терапијског аспекта посматрано, веома је значајно да у акутној фази болести оболели зглоб мирује. Примењују се нестероидни антиинфламацијски лекови, као што су индометацин, ибупрофен, диклофенак и друго [18]. Гликокортикоидни препарати се дају локално у оболели зглоб или у запаљени припој тиве. Хронични артритис се лечи по истим принципима као и реуматоидни артритис, али посебан значај има метотрексат, који повољно делује и на промене на кожи [18, 19]. Физикална терапија такође има своје место у лечењу ове болести, као и код других артритиса. Очне лезије се лече локалном применом кортикостероида, а неспецифични уретритис тетрациклинама у трајању од 10 дана [20].

Обољење углавном не угрожава живот, али је склоно рецидивима, чија се појава и трајање не могу предвидети.

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 18 година, примљена на Инфективно одељење Клиничко-болничког центра у Крагујевцу са знацима акутне црвене инфекције. Након седам дана хоспитализације, током које је из столице изолована *Salmonella enteritidis*, отпуштена је клинички здрава. Три дана по изласку из болнице код болеснице се јавља нагли пораст температуре уз оток и бол левог скочног зглоба, као и обострани конјунктивитис, те је поново хоспитализована.

Лабораторијске анализе су једино указивале на запаљенски синдром (*SE* 48 *mm*/први сат, фибриноген 4,6 *g/l*, *CRP* 80 *mg/l*), биохемијске анализе (уреа, креатинин, гликемија, хепатограм, алкална фосфатаза) и имунолошке анализе (*Latex-RF*, *Waalser-Rose*, *AST-O*, *Wydal*, *ANA*, имунокомплекси) биле су у оквиру референтних вредности.

У договору са реуматологом, у терапију је уз антибиотике уведен диклофенак два пута по 100 *mg* дневно. Међутим, и поред примењене терапије, петнаестог дана се појављује болни оток бледе боје у пределу левог колесног зглоба. Након двонедељне примене индометацина 50 *mg* три пута на дан, зглобне промене су се повукле, па је болесница отпуштена кући афебрилна, у добром општем стању и уз нормализацију лабораторијских анализа (*SE* 8 *mm/h*, фибриноген 3,5 *g/l*, *CRP* негативан). Радиолошки налаз на левом скочном зглобу био је нормалан.

Двадесетог дана по отпусту, код болеснице се појављују бол и оток у левом лакатном зглобу и првом метатарзофалангном зглобу десног стопала. При прегледу, уз субфебрилност, утврђена је ограниченост покрета у поменути зглобовима који је праћен болом, а кожа је била непромењене боје. Лабораторијске анализе поново указују на запаљенски синдром (*SE* 41 *mm/h*, фибриноген 4,4 *g/l*, *CRP* 60 *mg/l*) уз нормалне биохемијске и серолошке анали-

зе. После почетка поновне примене индометацина није дошло до значајније регресије промена у зглобовима, па је болесници дат мелоксикам од 15 *mg* једанпут дневно. Након три недеље потпуно су ишчезле промене на зглобовима уз нормализацију лабораторијских налаза. У међувремену је типизацијом *HLA* утврђено да код болеснице постоји антиген *HLA-B27*.

Касније контроле које су спровођене указивале су на нормалан физиолошки налаз и лабораторијске анализе. Током следеће четири године нису регистровани рецидиви артритиса.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 42 године, примљена је на Инфективно одељење Клиничко-болничког центра у Крагујевцу другог дана болести због повишене температуре до 39°C и учесталих воденастих столица, без примеса слузи и крви. Лабораторијске анализе при пријему, осим умерено убрзане седиментације еритроцита (26 *mm/h*), биле су нормалне. Копрокултуром је у два наврата изолована *Salmonella enteritidis*.

Све време хоспитализације болесница је била субфебрилна; осмог дана јављају се бол и оток у пределу левог ручја и шаке, као и бол у раменима, праћен укоченошћу, нарочито током ноћи и ујутру. Лабораторијске анализе у том периоду показују израженији запаљенски синдром (*SE* 78 *mm/h*, фибриноген 5,1 *g/l*, *CRP* 148 *mg/l*). Биохемијске и имунолошке анализе, укључујући и реуматоидне факторе, биле су у оквиру референтних вредности. Радиолошки налаз левог ручног зглоба био је нормалан. Болесница је најпре лечена таблетама, а затим и ампулама диклофенака. Двадесет петог дана хоспитализације болесница је отпуштена без тегоба у зглобовима, афебрилна, са лабораторијским налазима: *SE* 40 *mm/h*, фибриноген 4,0 *g/l*, *CRP* 15 *mg/l*.

Десетак дана по отпусту, уз поновно повећање температуре на 38,5°C, јављају се бол и оток у десном ручном и десном скочном зглобу. При прегледу уочљив је оток десног ручног зглоба и дорзума десне шаке, где су покрети ограничени и изразито болни, а кожа лако хиперемична. Покрети у раменима су болни, али пуни, присутан је и оток десног скочног зглоба, уз такође болне и ограничене покрете. Лабораторијске анализе: *SE* 90 *mm/h*, фибриноген 6,0 *g/l*, *CRP* 238 *mg/l*, остали налази су били у границама референтних вредности, укључујући и налаз у урину. Препоручена је дневна терапија индометацином три пута по 50 *mg*.

На контролном прегледу након месец дана субјективне тегобе су биле знатно мање изражене. При физикалном прегледу уочени су палпаторна осетљивост и задебљање тетива флексора другог и трећег прста десне шаке. Десни ручни зглоб је лако отечен, пуних покрета. Присутан је оток око латералног малеолуса десног скочног зглоба, без локалне осетљивости. Лабораторијске анализе: *SE* 28 *mm/h*, *CRP* 5 *mg/l*, *Er* $3,9 \times 10^{12}/l$, *Le* $6,8 \times 10^9/l$, *Tr* $282 \times 10^9/l$, *Hgb* 120 *g/l*, налаз у урину нормалан. *HLA* типизацијом и код ове болеснице је доказан антиген *HLA-B27*.

Касније контроле указивале су на нормалан физикални налаз и лабораторијске анализе. Током следеће две године нису регистровани рецидиви артритиса.

ДИСКУСИЈА

Сматра се да је Рајтеров синдром најчешћи облик субакутног артритиса код младих мушкараца [1, 2]. Ми смо, међутим, регистровали постколитисни облик код две особе женског пола, што није реткост ако се зна да се постколитисни облик болести јавља подједнако код оба пола [2, 4]. У оба случаја салмонела је изазвала појаву овог синдрома код особа које су биле *HLA-B27* позитивне. Познато је да се реактивни артритис јавља код око 1-2% свих, односно код око 20% *HLA-B27* позитивних особа после акутног уретритиса или ентероколитиса [1, 2].

Код наших болесника Рајтеров синдром се клинички манифестовао десетак дана након почетка цревне инфекције олигоартритисом, при чему су најчешће били захваћени скочни и ручни зглоб. Зглобне промене су биле праћене општим симптомима инфекције. Од осталих клиничких манифестација Рајтеровог синдрома само смо код прве болеснице констатовали обострани конјунктивитис, који се повукао након три дана. Друге клиничке манифестације болести, као што су ентезитис, сакроилиитис, спондилитис и мукокутане промене, нисмо регистровали код наших болесника. Познато је да клиничка слика болести није увек потпуна. Често изостану промене на очима и кожи, а понекад се болест манифестује искључиво променама на локомоторном систему [1-3].

Дијагнозу смо у оба случаја поставили на основу карактеристичне клиничке слике болести (акутна појава олигоартритиса након цревне инфекције) и на основу даљег клиничког тока болести (субакутни ток). Налаз антигена *HLA-B27* уз одсуство реуматидних фактора такође говори у прилог реактивном артритису. У фази артритиса лабораторијске анализе су указивале на запаљенски синдром (убрзана седиментација, повишене вредности фибриногена и *C*-реактивног протеина). Остали налази су били нормални, укључујући и радиолошки налаз.

Салмонелозна инфекција код наших болесника лечена је антибиотикима (гентамицин), док су у лечењу зглобних промена коришћени искључиво нестероидни антиинфламацијски лекови (диклофенак, индометацин, мелоксикам). Антизапаљенски ефекат ових лекова објашњава се инхибицијом циклооксигеназе, ензима који катализује стварање простагландина из арахидонске киселине [19]. Гликокортикоидни препарати код наших болесника нису примењивани. Коришћена је физикална терапија у циљу побољшања функције зглобова и спречавања деформација.

Код 90% оболелих артритис траје до годину дана и пролази без секвела [1-3]. Код наших болесника артритис је трајао око три месеца. Каснијим посматрањем болесника нисмо регистровали рецидив боле-

сти, с тим што је у првом случају прошло четири године од првог напада артритиса, а у другом две године.

ЗАКЉУЧАК

Свака појава артритиса након преležане урогениталне или цревне инфекције треба да побуди сумњу на реактивни артритис, како би се на време предузеле одговарајуће терапијске мере у циљу санирања болести која, на срећу, много ређе поприма неповољан, хроничан ток, са трајним последицама на функцију захваћених зглобова.

ЛИТЕРАТУРА

- Mladenović V. Rajterov sindrom – naša iskustva i zapažanja. Acta Rheum Belgrad 1990; 20:31-45.
- Pilipović N. Seronegativni artritis. U: Manojlović D. (ur), Interna medicina. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998; 1546-50.
- Mičić R, Stanković M, Čurčić M. Rajterova bolest. Vojnosanit Pregl 1969; 26:499-504.
- Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Kliničke, radiološke i imunogenetske odlike 762 bolesnika s Reiter-ovim sindromom. Acta Rheum Belgrad 1994; 24:7-26.
- Thomson GT, DeRubeis DA, Hodge MA, Rajanayagam C, Inman RD. Post-Salmonella reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. Am J Med 1995; 98:13-21.
- Taurog JD. The role of bacteria in HLA-B27-associated reactive arthritis. Cliniguide Rheum 1995; 5:1-8.
- Keat A. Sexually transmitted arthritis syndromes. Med Clin North Am 1990; 74:1617-31.
- Finger DR, Neubauer JV. Reactive arthritis following Clostridium difficile colitis in a 3-year-old patient. J Clin Rheum 1997; 3:102-4.
- Mladenović V, Tomić S, Orlović L. Postsalmonelozni artritis. Reumatizam 1984; 31:5-9.
- Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis. Clin Infect Dis 2001; 33(7):1010-14.
- Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S, Suryadhana NG, Setyohadi B, Sudarsono D, et al. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. J Rheumatol 1997; 24:1111-14.
- Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24(4):677-95.
- Cuttica RJ, Scheines EJ, Garay SM, et al. Juvenile onset Reiter's syndrome. A retrospective study of 26 patients. Clin Exp Rheumatol 1992; 10(3):285-88.
- Fox R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. An analysis of 131 consecutive patients. Ann Intern Med 1979; 91:190-3.
- Mladenović V. Rajterov sindrom u 420 bolesnika. Naša zapažanja. Srp Arch 1983; 111:1045-60.
- Ruppert GB, Lindsay J, Barth WF. Cardiac conduction abnormalities in Reiter's syndrome. Am J Med 1982; 73:335-40.
- Hoogland YT, Alexander EP, Patterson RH, Nashel DJ. Coronary artery stenosis in Reiter's syndrome: a complication of aortitis. J Rheumatol 1994; 21(4):757-9.
- Creemers MC, Van Riel PL, Franssen MJ, Van de Putte LB, Gribnau FW. Second-line treatment in seronegative spondyloarthropathies. Semin Arthritis Rheum 1994; 24:71-81.
- Petrović R. Reumatoidni artritis. U: Manojlović D. (ur), Interna medicina. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998; 1522-33.
- 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.

REITER'S SYNDROME AFTER SALMONELLA INFECTION

Predrag ČANOVIĆ, Olgica GAJOVIĆ, Zeljko MIJAILOVIĆ

Department of Infectious Diseases, Clinical Hospital Centre, Kragujevac

ABSTRACT

Two patients with Reiter's syndrome, after Salmonella infection were treated on the Infections disease ward at Clinical hospital center in Kragujevac. In the first patient, ten days after the onset of Salmonella infection, signs of edema and pain in the right ankle occurred, accompanied by expressed conjunctivitis. Within next two months consecutive metatarsophalanges changes joint of the right foot have appeared. In the second patient, two weeks after the onset of Salmonella infection, edema of the left hand joints and a week later edema of the right hand and right ankle joints appeared. In both patients inflammatory syndrome was expressed (high erythrocyte sedimentation rates, fibrinogen, C-reactive protein) along with negative rheumatoid factors and positive anti-

gen HLA - B27. Outcome of the disease in both cases was favourable upon receiving nonsteroid antirheumatic therapy. Signs of arthritis disappeared after three months. No signs of recurrent arthritis have been seen during the next four years in the first and next two years in the second patient.

Key words: Reiter's syndrome, arthritis, salmonellosis.

Predrag ČANOVIĆ
Trifuna Petrovića 21, 34000 Kragujevac
Tel: 034 370 245