

Anna Maślany, Bolesław Kalicki, Anna Jung,
Ludmiła Bartoszewicz

Received: 08.07.2010

Accepted: 27.07.2010

Published: 30.09.2010

Odczynowe zapalenie stawów u dzieci

Reactive arthritis in children

¹ Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128,

00-909 Warszawa, tel.: 22 681 72 36

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Reaktywne zapalenie stawów (ReZS) u dzieci to problem częsty, a mimo to rzadko uwzględniany w diagnostyce. Od dawna łączono odczynowe zmiany stawowe z zakażeniami układu oddechowego, pokarmowego czy moczowo-płciowego, szczególnie w przypadku infekcji bakteryjnych. ReZS w przebiegu zakażeń pasożytniczych są znacznie rzadziej opisywane w literaturze, ale z uwagi na większą częstotliwość występowania problemów o podłożu parazytologicznym w populacji dziecięcej powinny być uwzględniane. W pracy omówiono współczesne poglądy na temat przyczyn, przebiegu i leczenia ReZS, przedstawiono listę potencjalnych drobnoustrojów mogących je wywoływać oraz występujących objawów pozastawowych z zakresu poszczególnych układów i narządów. Zwrócono również uwagę na powiązania tej jednostki chorobowej z popaciorkowcowym zapaleniem stawów, którego kryteria diagnostyczne i standardy postępowania nie zostały dotychczas jednoznacznie określone. W pracy przedstawiono opis przypadku ReZS w przebiegu owsicy u 12-letniego chłopca. U dziecka przyjętego do Kliniki z powodu dolegliwości bólowych w obrębie prawego stawu biodrowego oraz zgłaszającego dodatkowo bóle brzucha i świąd okolicy odbytu wykonano serię badań wyjaśniających przyczynę dolegliwości. Na podstawie badań krwi, moczu oraz kału wykluczono przewlekłe choroby tkanki łącznej, a także tło bakteryjne i dolegliwości wirusowe. Wobec wykazania licznych jaj owsików w próbce kału rozpoznano ReZS w przebiegu owsicy. Po zastosowanym leczeniu przeciwpasożytniczym (Pyrantelum) oraz przeciwzapalnym (Apo-Naproxen) obserwowano stopniowe ustępowanie objawów chorobowych.

Słowa kluczowe: reaktywne zapalenie stawów, zakażenia pasożytnicze, choroby reumatyczne, popaciorkowcove reaktywne zapalenie stawów, owsica

Summary

Reactive arthritis (ReA) in children is a frequent problem, and yet this is rarely taken into account in the diagnosis. For years it has been assimilated with respiratory, gastrointestinal or urogenital infections, especially caused by bacteria. ReA in the course of parasitic infections is much less frequently described in the literature, but due to the greater incidence of parasitic problems in the paediatric population it should be taken into account. This thesis discusses contemporary views on the causes, course and treatment of ReA, it lists a number of potential microorganisms that may cause them and beyond articular symptoms of various systems and organs. Into account were also taken links between this disease and poststreptococcal arthritis, whose diagnostic criteria and standards of conduct have not yet been clearly defined. The thesis presents ReA case in the course of enterobiosis in 12-year-old boy. The child was admitted to hospital due to pain around the right hip and with additional abdominal pains and itching around the anus. As a result of that a series of tests were performed to explain the cause of ailments. Based on studies of blood, urine and faeces, chronic connective tissue diseases were excluded, as well as bacterial and viral ailments background. As result of finding the number of *Enterobius vermicularis* eggs in a sample of stool, ReA was diagnosed in the course of enterobiosis. After applying anti-parasitic (Pyrantelum) and anti-inflammatory (Apo-Naproxen) treatment a gradual resolution of symptoms were observed.

Key words: reactive arthritis, parasitic infestations, rheumatic diseases, poststreptococcal reactive arthritis, enterobiosis

DEFINICJA

Odczynowe, reaktywne zapalenie stawów (ReZS) stanowi heterogenną grupę jednostek chorobowych, to jednocześnie jedna z najczęstszych chorób reumatologicznych wieku dziecięcego. Definicja reaktywnego zapalenia stawu obejmuje nieinfekcyjne (nieropne, jałowe) zapalenie stawu, które jest reakcją organizmu na zakażenia toczące się w odległym narządzie – głównie w układzie pokarmowym, moczowo-płciowym lub oddechowym⁽¹⁻⁴⁾. ReZS jest zaliczane do grupy seronegatywnych spondyloartropatii – chorób obejmujących zapalenie stawów, któremu nie towarzyszy obecność czynnika reumatoidalnego klasy IgM w surowicy. Zazwyczaj jest schorzeniem dotykającym jeden staw lub asymetrycznie – wiele stawów. W literaturze najczęściej opisywane lokalizacje to duże stawy kończyn dolnych (kolanowy, skokowy), rzadziej stawy w obrębie stopy, drobne stawy kończyn górnych – nadgarstkowe, międzypaliczkowe, a także stawy krzyżowo-biodrowe i stawy kręgosłupa. Z zajęcie stawu biodrowego jest rzadko spotykane^(1,2,4-6). Proces zapalny stawu w przebiegu ReZS ma charakter niedestrukcyjny, ujawnia się w ciągu 1-4 tygodni od pierwotnego zakażenia⁽⁵⁻⁸⁾.

OBJAWY

Najczęstszymi objawami ReZS są bolesność i ograniczona ruchomość stawu lub więzadeł, bolesność przy ruchach czynnych i biernych, prawidłowa temperatura stawu oraz niezmienną skórą nad stawem.

Objawom tym mogą towarzyszyć również dolegliwości pozastawowe obejmujące układ mięśniowy, sercowo-naczyniowy, moczowo-płciowy, oddechowy, pokarmowy, narząd wzroku, skórę oraz błony śluzowe (tabela 1). Na klasyczną postać ReZS – zespół Reitera – składa się zapalenie spojówek, zapalenie stawów oraz zapalenie cewki moczowej lub zapalenie szyjki macicy rozszerzone obecnie o zmiany skórne, tworząc tetradę objawów^(3,8,9).

ETIOLOGIA

Czynnikami etiologicznymi ReZS są liczne drobnoustroje chorobotwórcze zarówno z grupy bakterii,

wirusów, jak i pasożytów^(4,10-12) (tabela 2). Oprócz klasycznych drobnoustrojów, takich jak *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*, *Toxocara*, wciąż opisywane są w literaturze nowe, np. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Tropheryma whippeli*, *Ureaplasma*, *Helicobacter pylori*, parwowirus B19, HSV, wirus ospy wietrznej, CMV, HIV, mające związek lub podejrzewane o związek z ReZS. Istnieją doniesienia o wystąpieniu ReZS po zastosowaniu szczepionki przeciwko grypie⁽¹³⁾ oraz po dopęcherzowym podaniu szczepu BCG w trakcie terapii nowotworów pęcherza moczowego⁽¹⁴⁾. W około ¼ przypadków czynnik etiologiczny pozostaje niezidentyfikowany⁽⁸⁾. Najczęściej opisywane są odczynowe zapalenia stawów wtórne do zakażeń przewodu pokarmowego. Ich częstość występowania ocenia się na 1-7% wśród osób, które przebyły infekcje pokarmowe⁽⁶⁾. Badacze niemieccy określili częstotliwość ReZS u dzieci po zakażeniu pałeczkami z grupy *Salmonella* jako bardzo niską, co tłumaczono różnicami w odpowiedzi układu immunologicznego dziecka i dorosłego człowieka⁽¹⁵⁾. W innych publikacjach wskazywano na dodatnią zależność między długością biegunki a ryzykiem wystąpienia ReZS⁽⁷⁾.

PATOGENEZA ReZS

ReZS jest aseptycznym zapaleniem tkanek stawowych. Dotychczas przeprowadzone badania nie określiły jednoznacznie mechanizmu powstawania zmian zapalnych w tej jednostce chorobowej. Podkreśla się znaczenie kilku czynników, m.in. genetycznych, infekcyjnych oraz środowiskowych. Rola zakażenia związana jest z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej. Stan zapalny w stawie spowodowany jest odkładaniem się kompleksów immunologicznych, a także wtargnięciem lipopolisacharydów bakteryjnych i fragmentów materiału genetycznego drobnoustrojów poprzez błonę maziową do wnętrza stawu. W procesie tym biorą udział komórki układu odpornościowego – limfocyty, monocyty i makrofagi, cytokiny prozapalne i molekuly adhezyjne – integryny i selektyny^(4,6).

Udowodniono również rolę antygenu HLA B27 w etiopatogenezie ReZS, a także antygenów Bw22 i Bw42⁽¹⁶⁾.

Objawy ze strony					
układu moczowo-płciowego	narządu wzroku	układu pokarmowego	układu oddechowego	skóry i błon śluzowych	układu krążenia
Zapalenie cewki moczowej Zapalenie pęcherza moczowego Zapalenie szyjki macicy/pochwy Zapalenie jąder, najądrzy, prostaty	Zapalenie spojówek, tęczówki, rogówki, błony maziowej	Bóle brzucha Biegunka Świąd odbytu	Zapalenie oskrzeli/płuc Gruźlica płuc Zapalenie zatok Zapalenie migdałków podniebiennych	<i>Balanitis circinata</i> <i>Hyperkeratosis</i> Trądzik Zmiany pęcherzykowe na dłoniach i stopach	Zapalenie mięśnia sercowego Zapalenie aorty Zaburzenia rytmu serca

Tabela 1. Objawy pozastawowe w przypadku reaktywnego zapalenia stawów

U 60-90% chorych z ReZS stwierdzono obecność antygeny HLA B27^(7,8). Zależność ta pozostaje niejasna – najprawdopodobniej wynika ona z podobieństwa antygenów mikroorganizmu i epitopów antygeny HLA człowieka i w rezultacie reakcji krzyżowej między nimi. Zróżnicowaną częstość ReZS można tłumaczyć różną częstotliwością rozkładu antygeny HLA B27 w populacji oraz rozpowszechnieniem zakażeń na danym terenie⁽³⁾.

POPACIORKOWCOWE REAKTYWNE ZAPALENIE STAWÓW

Problemem są zapalenia stawów wtórne do infekcji paciorkowcami beta-hemolizującymi grupy A. Nie spełniają one pełnych kryteriów Jonesa typowych dla gorączki reumatycznej – zapalenie mięśnia sercowego czy rumień brzeżny występują sporadycznie. Zakażenia te klasyfikowane są jako popaciorkowcowe reaktywne zapalenia stawów (*poststreptococcal reactive arthritis*, PSRA) lub jako łagodna odmiana gorączki reumatycznej⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Nadal nie stworzono uniwersalnego algorytmu diagnozowania postępowania u tych chorych. Jednakże ze względu na ryzyko wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u osób z PSRA w publikacjach rekomenduje się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej, takiej jak w przypadku gorączki reumatycznej^(3,21).

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie ReZS opiera się na stwierdzeniu aseptycznego zapalenia stawu przy istnieniu aktualnego lub wcześniejszego zakażenia w innym narządzie organizmu. Na opracowanie diagnostyczne powinny składać się badania krwi, moczu i stolca w poszukiwaniu miejsca pierwotnego zakażenia i czynnika etiologicznego; czasem również w wybranych przypadkach badany jest płyn stawowy. Warto podkreślić, iż posiewy kału w momencie wystąpienia objawów stawowych często są ujemne, a o rozpoznaniu decydują badania

serologiczne i identyfikacja swoistych przeciwciał⁽²²⁾. Zmiany w RTG stawu są niespecyficzne i obejmują m.in. obecność płynu w stawie.

LECZENIE

Podstawowymi preparatami w ReZS są niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Wielu autorów przedstawiło prace dowodzące całkowitego ustąpienia objawów chorobowych po zastosowaniu leków przeciwpierwotniakowych, jeśli zmiany stawowe miały podłoże parazytologiczne^(5,10,23,24). W przypadku ReZS związanych z infekcją inną niż pasożytnicza stosowanie antybiotyków pozostaje kontrowersyjne. Wykazano między innymi, że zastosowanie antybiotyków w trakcie zakażenia bakterią *Salmonella* nie zapobiega rozwojowi ReZS^(1,20,25,26). Z drugiej strony stosowanie antybiotyków w trakcie ReZS w przebiegu zakażenia *Chlamydia trachomatis* u kobiet jako zapobieganie przewlekłemu zapaleniu narządów miednicy mniejszej jest uzasadnione^(7,25). Także antybiotykoterapia w przypadku zajęcia stawów w przebiegu boreliozy jest uznana za skuteczną⁽²⁶⁾. W przypadku nieustępowania zmian stawowych, mimo zastosowanych NLPZ, wykorzystuje się glikokortykosteroidy systemowe, a także leki immunosupresyjne, m.in. metotreksat i azatioprynę.

ROKOWANIE

Przebieg ReZS u dzieci jest zazwyczaj łagodniejszy niż u dorosłych^(9,11,27). U większości dzieci objawy wycofują się całkowicie, czasem jednak schorzenie to może mieć charakter nawrotowy lub rozwijać się w kierunku spondyloartropatii w wieku późniejszym^(3,27).

OPIS PRZYPADKU

Dwunastoletni chłopiec (B.H., nr historii choroby 26030-10) pozostający pod opieką alergologiczną z powodu przewlekłego nieżytu nosa, został przyjęty do szpitala

Bakterie	Pasożyty	Wirusy	Grzyby
<i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> <i>Yersinia sp.</i> <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Borrelia sp.</i> <i>Bartonella sp.</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Giardia lamblia</i> <i>Toxocara</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>	Wirus różyczki Wirus ospy wietrznej i półpaśca Adenowirus 7 HBV EBV Parwowirus B19 HIV	<i>Candida</i> <i>Blastomycosis</i> <i>Histoplasmosis</i> <i>Coccidioidomycosis</i>

Tabela 2. Drobnoustroje mogące wywoływać odczynowe zapalenie stawów

z powodu dolegliwości bólowych prawego stawu biodrowego utrudniających poruszanie się. Ponadto dziecko zgłaszało bóle brzucha oraz świąd okolicy odbytu. Dolegliwości bólowe pojawiły się przed kilkoma tygodniami. Początkowo dziecko było leczone na Oddziale Ortopedycznym, stosowano niesterydowe leki przeciwzapalne i wyciąg, uzyskując ustąpienie objawów chorobowych. Po wypisaniu do domu w ciągu kilku dni nastąpił nawrót dolegliwości bólowych z ograniczeniem ruchu w stawie biodrowym prawym. Konsultujący ortopeda stwierdził dużą ilość płynu w obrębie zajętego stawu i rozpoznał ponowne odczynowe zapalenie stawu. Zalecono kontynuację leczenia niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi i ograniczenie ruchu kończyny. Z powodu utrzymywania się dolegliwości mimo kontynuacji terapii rodzice wraz z dzieckiem zgłosili się do naszej Kliniki.

Przy przyjęciu dziecko w stanie ogólnym dobrym, w badaniu przedmiotowym z odchyłami od stanu prawidłowego stwierdzono ograniczenie rotacji wewnętrznej stawu biodrowego prawego oraz zaczerwienienie okolicy odbytu.

W badaniach dodatkowych stwierdzono niskie wykładniki stanu zapalnego (OB 7 mm/godzinę, krwinki białe 7,9 G/l, CRP < 0,3 mg/dl przy normie do 0,8 mg/dl), w rozmazie krwi obwodowej przewaga neutrocytów, prawidłowe wskaźniki funkcji wątroby (bilirubina całkowita 0,3 mg/dl, AspAT 25 U/l, ALAT 15 U/l) i nerek (kreatynina w surowicy 0,6 mg/dl, mocznik 27 mg/dl). Badanie ogólne moczu bez cech zakażenia. Poziom ASO 137 IU/ml, czynnik reumatoidalny oraz przeciwciała ANA ujemne. Badaniem serologicznym wykluczono zakażenie bakteriami *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* oraz aktualne zakażenie wirusem cytomegalii. W posiewie kału nie wyhodowano bakterii z gatunku *Salmonella*, *Shigella* oraz *Yersinia*. W wymazie z odbytu znaleziono bardzo liczne jaja owsików. W USG zwiększona ilość płynu stawowego w okolicy szyjki głowy kości udowej prawej.

Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano odczynowe zapalenie stawów w przebiegu owsicy. W leczeniu stosowano Pyrantelum jednorazowo w dawce 750 mg (dawkę powtórzono po 10 dniach), Apo-Naproxen w dawce 250 mg 2 razy dziennie, Gasec w dawce 20 mg raz dziennie oraz okresowe unieruchomienie kończyny. Po zastosowanej terapii obserwowano ustąpienie objawów klinicznych.

PODSUMOWANIE

Reaktywne zapalenie stawów jest problemem często spotykanym wśród populacji dziecięcej. Dokładny mechanizm zaburzeń immunologicznych i w konsekwencji odczynowych zmian stawowych nie zostały dotychczas wyjaśnione. Lista potencjalnych czynników mogących je wywoływać jest wciąż rozszerzana o nowe. Uwzględ-

nienie wśród nich czynników parazytologicznych jest w tej grupie wiekowej szczególnie istotne. W procesie diagnostycznym należy uwzględnić szereg objawów pozastawowych, które mogą wskazywać na pierwotną przyczynę zgłaszanych dolegliwości. Stosowane leczenie powinno eliminować czynnik wywołujący odczynowe zmiany zapalne, w przypadku zakażeń pasożytniczych stosowanie leków przeciwprzywrotniakowych uznano za skuteczne. Leczenie reaktywnego zapalenia stawów w przypadku innych drobnoustrojów wciąż wymaga dalszych obserwacji i analiz.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Garwolińska H.: Reaktywne zapalenie stawów – diagnostyka i obraz kliniczny. *Alerg. Astma Immun.* 1999; 4: 114-115.
2. Biernat-Kaluża E.: Reaktywne zapalenie stawów jako interdyscyplinarny problem medyczny. *Acta Clin.* 2001; 1: 222-230.
3. Gupta R.K.: Reactive arthritis in children. *JK Science* 2007; 9: 109-110.
4. Childs S.G.: Reactive arthritis. Immune-mediated synovitis or joint infection. *Orthop. Nurs.* 2004; 23: 267-273.
5. Barć-Czarnecka M., Rusek-Zychma M., Torbus M., Łukasik M.: Reaktywne zapalenie stawów u dzieci jako manifestacja lambliozy – opis przypadków. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2006; 8: 244-245.
6. Garg A.X., Pope J.E., Thiessen-Philbrook H. i wsp.; Walkerton Health Study Investigators: Arthritis risk after acute bacterial gastroenteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 200-204.
7. Sigal L.H.: Update on reactive arthritis. *Bull. Rheum. Dis.* 2001; 50: 1-4.
8. Svenungsson B.: Reactive arthritis. *BMJ* 1994; 308: 671-672.
9. Li C.W., Ma J.J., Yin J. i wsp.: Reiter's syndrome in children: a clinical analysis of 22 cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010; 48: 212-215.
10. Bocanegra T.S., Espinoza L.R., Bridgeford P.H. i wsp.: Reactive arthritis induced by parasitic infestation. *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 207-209.
11. Trujillo M., Nelson J.D.: Suppurative and reactive arthritis in children. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 1997; 8: 242-249.
12. Peng S.L.: Rheumatic manifestations of parasitic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2002; 31: 228-247.
13. Asakawa J., Kobayashi S., Kaneda K. i wsp.: Reactive arthritis after influenza vaccination: report of a case. *Mod. Rheumatol.* 2005; 15: 283-285.
14. Bartolome Pacheco M.J., Martinez-Taboada V.M., Blanco R. i wsp.: Reactive arthritis after BCG immunotherapy: T cell analysis in peripheral blood and synovial fluid. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1119-1125.
15. Rudwaleit M., Richter S., Braun J., Sieper J.: Low incidence of reactive arthritis in children following a salmonella outbreak. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60: 1055-1057.
16. Filipowicz-Sosnowska A.: Zesztywniające zapalenie stawów i inne seronegatywne zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa. W: Chwalińska-Sadowska H. (red.): *Reumatologia kliniczna dla lekarzy specjalizujących się w chorobach wewnętrznych i innych specjalnościach.*

- Fundacja Rozwoju Kształcenia Medycznego DOCEO, Warszawa 1995: 141-156.
17. Jansen T.L.Th.A., Janssen M., van Riel P.L.C.M.: Grand rounds in rheumatology: acute rheumatic fever or post-streptococcal reactive arthritis: a clinical problem revisited. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 335-340.
 18. Jansen T.L.Th.A., Janssen M., De Jong A.J.L., Jeurissen M.E.C.: Are poststreptococcal reactive arthritis (PSRA) and acute rheumatic fever (ARF) separate sequelae of β -hemolytic streptococcal (BHS) infection? *Arthritis Rheum.* 1996; S186: A956.
 19. Merino Muñoz R., Viota Losada F., Sancho Madrid B. i wsp.: Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. Clinical review. *An. Esp. Pediatr.* 1991; 35: 239-242.
 20. Mackie S.L., Keat A.: Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 949-954.
 21. al-Wahadneh A.M., Khriesat I.A.: Post-streptococcal reactive arthritis (PSRA): clinical features and risk of carditis. *Kuwait Med. J.* 2005; 37: 82-85.
 22. Granfors K., Jalkanen S., Lindberg A.A. i wsp.: Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet* 1990; 335: 685-688.
 23. Goobar J.P.: Joint symptoms in giardiasis. *Lancet* 1977; 1: 1010-1011.
 24. Patey O., Bouhali R., Breuil J. i wsp.: Arthritis associated with *Strongyloides stercoralis*. *Scand. J. Infect. Dis.* 1990; 22: 233-236.
 25. Laasila K., Laasonen L., Leirisalo-Repo M.: Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 655-658.
 26. Sieper J., Braun J.: Treatment of reactive arthritis with antibiotics. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 717-720.
 27. Shepherd R.C., Smail P.J., Sinha G.P.: Reactive arthritis complicating cryptosporidial infection. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 743-744.