



«Reaktive» Arthritis

Prof. Dr. med. Adrian Ciurea,
Stv. Klinikdirektor
Klinik für Rheumatologie
Universitätsspital Zürich

Infektion & Arthritis: Ein nomenklatorisches Chaos

- Infektiöse Arthritis
- Septische Arthritis
- Infekt-assoziierte Arthritis
- Post-infektiöse Arthritis
- Para-infektiöse Arthritis
- Reaktive Arthritis
- HLA-B27-assoziierte reaktive Arthritis
- Nicht-HLA-B27-assoziierte reaktive Arthritis
- Bakterielle Arthritis
- Virale Arthritis

Historische Einteilung von Infektion und Arthritis: WHO+Arthritis Rheumatism Research Council 1974

Group I: This group includes septic or infectious arthritis with the causative organism being identified in joints secondary to an infection elsewhere in the body.

Group II: This group comprises post-infectious arthritis with bacterial antigens being detected in the joint.

Group III: This group includes reactive arthritis (ReA) with the infection originating in the urogenital or gastrointestinal system causing inflammatory joint disease, but the microbe not being detected in the joint.

Group IV: This group consists of inflammatory arthritis triggered by microbes, where neither the organism nor its product or antigen is established in the joint.

Dumond DC. Part II: principal evidence associating rheumatic diseases with microbial infection. In: Dumond DC, editor. Infection and immunology in the rheumatic diseases. London: Beadsworth; 1976. p. 95–6.

Vorübergehende Definition der reaktiven Arthritis

Sterile, immunvermittelte Gelenkentzündung nach extraartikulärer Infektion mit einem bakteriellen Erreger, welcher nicht aus der Synovia kultiviert werden kann. Die Immunantwort ist entweder durch intra-artikuläre persistierende, sich langsam replizierende Bakterien u./od. immunogene bakterielle Antigene ausgelöst und ist teilweise genetisch determiniert (HLA-B27).

Assoziation mit HLA-B27

- *Chlamydia trachomatis/pneumoniae*
- *Salmonella*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Shigella flexneri*
- *Campylobacter jejuni/fetus*
- *Clostridium difficile*

keine Assoziation mit HLA-B27

- *Brucella abortus/mellitensis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Staphylococcus aureus*
- *Bartonella*
- *Leptospira*
- β -hämolisierende Streptokokken

Letzte Definition der reaktiven Arthritis nach Consensus-Meeting 1999 bezieht sich vielmehr auf die «klassische» HLA-B27-assoziierte Form der ReA

Asymmetrische, nicht infektiöse Oligoarthritis und Systemmanifestation nach klinisch und/oder mikrobiologisch dokumentierter intestinaler oder urogenitaler Infektion. Vorausgehende Infektion ist oft nicht fassbar.

Ein Consensus fehlt immer noch!

Assoziation mit HLA-B27

- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| ■ Chlamydia trachomatis/pneumoniae | ■ Shigella flexneri |
| ■ Salmonella | ■ Campylobacter jejuni/fetus |
| ■ Yersinia enterocolitica | ■ Clostridium difficile |

Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. Journal of Rheumatology 2000;27:2185-92.

Post-Salmonella Reactive Arthritis: Late Clinical Sequelae in a Point Source Cohort

TABLE I
Onset Features of Reactive Arthritis Group

Feature	Mean (range)
Age at onset (y)	39 (24-53)
Duration of diarrhea (d)	32 (4-180)
Interval from onset of diarrhea to onset of arthritis (d)	18 (1-120)
Number of joints involved within 3 months of onset	3.8 (1-8)
Number of individuals with extra-articular inflammation within 3 months of onset	10

TABLE III
Course of Reactive Arthritis

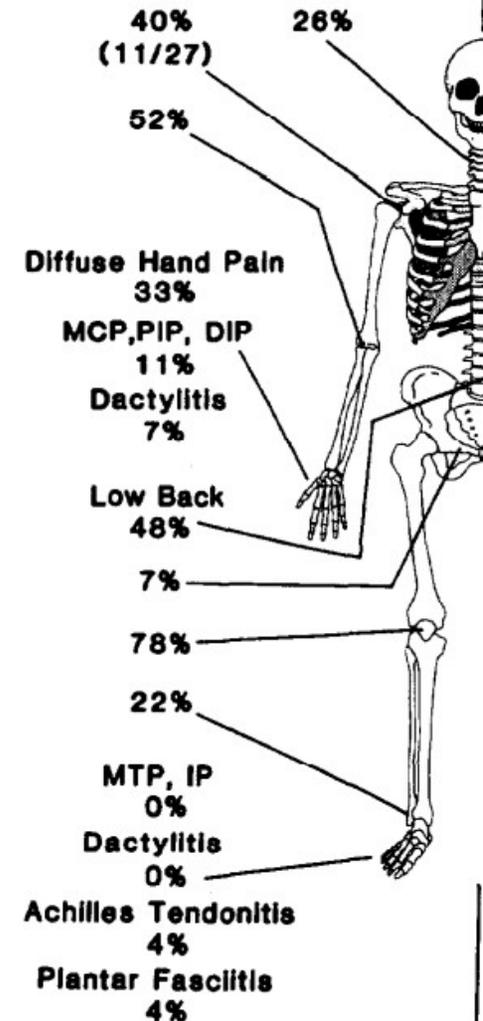
Arthritic Pattern	No. of Patients
Monophasic (asymptomatic within 4 months of onset)	9
Flaring and remitting (flares of symptoms but asymptomatic between episodes)	10
Waxing and waning (flares of symptoms but no true remissions)	4
Chronic unremitting	4
Total	27

TABLE IV
Clinical Outcome at 5 Years

Clinical Features	No. of Patients
Arthritis	18
Peripheral joints alone	3
Axial inflammatory complaints alone	4
Peripheral and axial	6
Peripheral and enthesitis	1
Peripheral, axial, and enthesitis	4
Asymptomatic	9

6/27 HLA-B27 positiv

Frequency of Involvement of Joints (Percentage of Cases)



Reaktive Arthritis

Epidemiologie:

- Inzidenz: 30-40/100'000 pro Jahr
- Typisches Manifestationsalter: 20-40 Jahre
- Geschlechtsverteilung F:M
 - postenteritisch 1:1
 - posturethritisch 1:20
- Assoziation mit HLA-B27: 60-80%
- Verlauf: in der Regel spontane Besserung innert Wochen, Monate
ca. 30% rezidiv. oder chronisch

Reaktive Arthritis

Muskuloskelettale Manifestationen:

- Asymmetrische Mono/Oligoarthritis grosser Gelenke vorwiegend an unteren Extremitäten
- Befall des Achsenskeletts möglich (radiologisch ähnlich wie PsA: Parasyndesmophyten)
- Daktylitis/Enthesitis

Extra-artikuläre Manifestationen:

- Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis
- Balanitis
- Sterile Urethritis
- Erythema nodosum; Keratoderma blenorrhagicum (Fuss-Sohle)
- Schleimhautulzerationen (oral, genital)

Fallpräsentation #1: 30-jähriger Jurist

1996: Salmonellen-Gastroenteritis; 2 Wo später: Gonarthritits links;
im weiteren Verlauf Omarthritits und entzündliche Lumbosakralgien
HLA-B27 +

2005: 1. Uveitis-Schub; im Verlauf rezidivierend

Basistherapien:

- SSZ 3/05-12/09
- MTX 8/09-3/10
- Infliximab seit 11/09
konnte inzwischen gestoppt werden



Fallpräsentation #2: 21-jähriger Elektromonteur

3/2010: Akute Knie- und OSG-Schmerzen bds (3 Tage stationär (extern) DD: viraler Infekt)

10/2010: Wechselhafte Hüft-, Knie- und OSG-Schmerzen, Dysurie

1. Morgenurin: Chlamydien-PCR positiv
antibiotische Behandlung (inkl. Partnerin)



Coxitis bds.

- Punktion (Zellzahl: 500, 700, 2700, 1000/ul)
- Chlamydien-PCR negativ
- Steroidinfiltration
- Basistherapie mit Sulfasalazin

Komplikation im Verlauf: Beidseitige Hüftkopfnekrose; TP bds

Kurzzeitige antibiotische Behandlung der extraartikulären Infektion

Chlamydia trachomatis:

1. Wahl: Doxycyclin 100 mg 2x/Tag für 7d

2. Wahl: Azithromycin 1g p.o. Einzeldosis

gleichzeitige Therapie des Partners/Partnerin!



Gastrointestinale Infektion:

In der Regel keine antibiotische Behandlung notwendig,
keine Auswirkung auf eine mögliche spätere Arthritis

Combination Antibiotics as a Treatment for Chronic *Chlamydia*-Induced Reactive Arthritis

Antibiotika: N=27
Placebo: N=15

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Prospective Trial

Antibiotische Kombinationstherapie für 6 Monate:

200 mg Doxycyclin + 300 mg Rifampicin/Tag oder

500 mg Azythromycin für 5d, danach 500 mg Azythromycin 2x/Woche + 300 mg Rifampicin/Tag

Primärer Endpunkt nach 9Mo: $\geq 20\%$ Verbesserung in min. 4/6 Variablen ohne Verschlechterung

- 76 SJC
- 78 TJC
- Morgensteifigkeit lumbal
- Intensität Lumbalgien
- Schmerzen peripher 0-100 VAS
- Globale Krankheitsaktivität 0-100 VAS

63% versus 20%, $p=0.01$

Sekundärer Endpunkt: Remission
22% vs. 0%, $p=0.07$

Fallpräsentation #3: 30-jährige kaufm. Angestellte

11/21: Knieschmerzen re anlässlich einer 5-stündigen Wanderung vor 2 Wochen und Persistenz seither; bereits seit 2 Jahren intermittierend Knieschmerzen rechts nach Sport, keine sonstigen Manifestationen.
Keine vorgängigen Infektionen od. Stiche

Klinisch: Gonarthrititis rechts mit Erguss aber ohne Rötung und Überwärmung

Labor: BSR 34 mm/h, CRP 4.9 (<5), leichte Thrombozytose, RF und ACPA neg

Synovialanalyse: Zellzahl 1'330/ul, 63% mononukleäre Zellen, keine Kristalle
PCR: ?

PCR-Untersuchungen im Punktat:

- Chlamydia trachomatis negativ
- Tropheryma whipplei negativ
- Borrelia burgdorferi **positiv**

Therapie: Doxycyclin 2x100 mg für 30-60 Tage

Klinische Kontrolle 28.12.2021:

- Beschwerdefrei
- Knie rechts mit minim Erguss (2ml): Zellzahl 477/ul, Borrelien PCR negativ

Fallpräsentation #4: 51-jähriger Gipser (aus Portugal stammend)

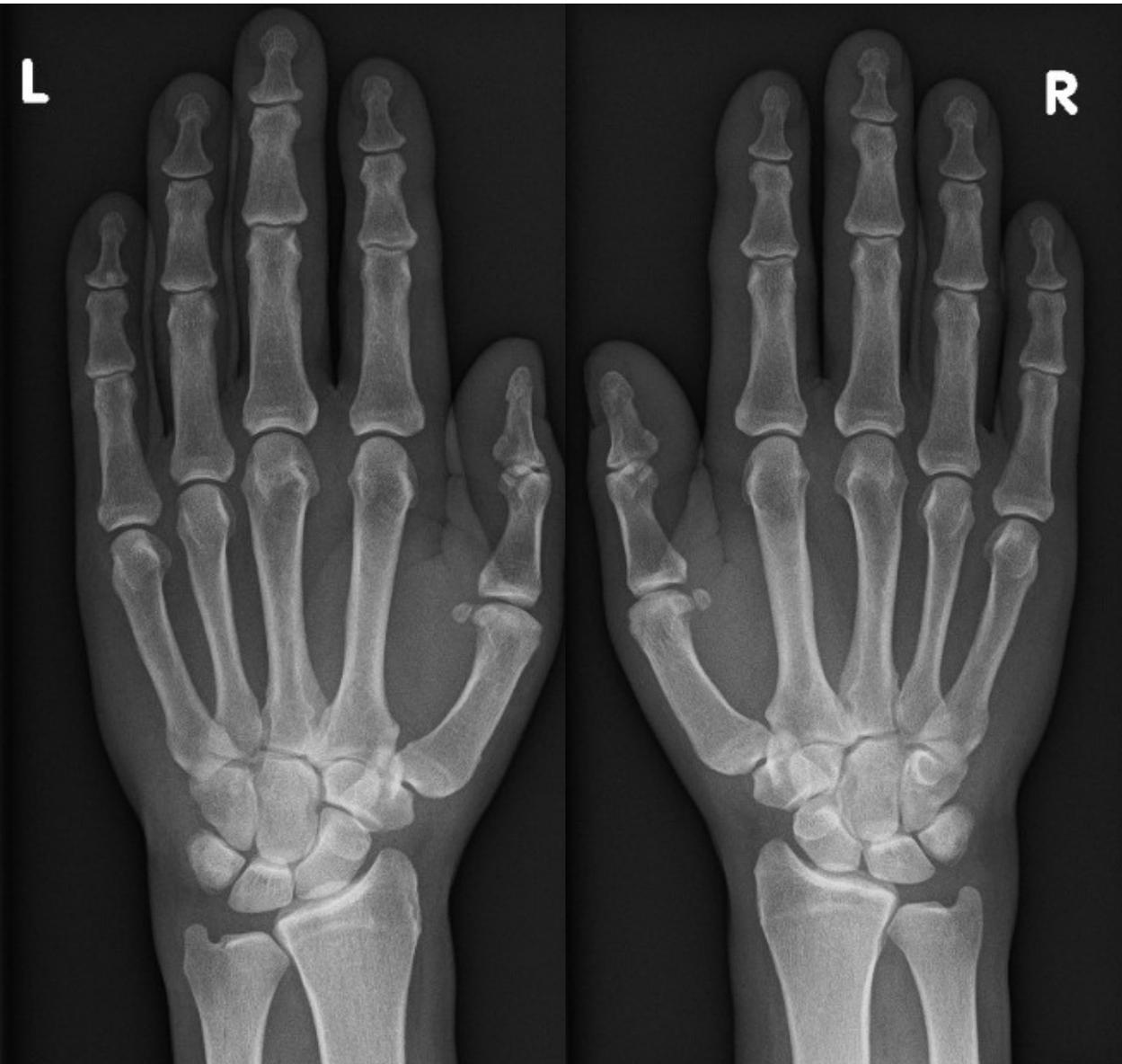
Zuweisung bei bekannter Spondyloarthritis mit therapieresistenter Polyarthritits

- ED vor 7 Jahren
- ISG-Arthritis beidseits (MRI vor 7 Jahren)
- Polyarthritits
- Rezidivierend erhöhte humorale Aktivität

Bisherige Therapien:

- Systemisch Steroide seit 7 Jahren
- Methotrexat für 5 Jahre (Ineffektivität)
- Leflunomid für 3 Jahre (Ineffektivität)
- Etanercept für 4 Monate (Ineffektivität)
- Infliximab für 4 Monate (Ineffektivität)
- Golimumab für 2 Jahre (Ineffektivität)
- Zuletzt Sandimmun in Kombination mit MTX (Ineffektivität)

Inzwischen: Prednison 20 mg, Tramal 2x100 mg, Inflammac 2x75 mg, Dafalgan 2-3g



Klinisch: Synovitiden beider Handgelenke, MCP II-V bds, PIP II-V rechts und II-IV links, Kniegelenke beidseits, OSG rechtsbetont

Labor: BSR 36 mm/h, CRP 33 mg/l

Synovialanalyse Knie rechts:

- Zellzahl 350/ul,
- einzelne CPPD-Kristalle
- Viele Hydroxyapatitkristalle
- PCR-Untersuchungen?

Analyse Synovia Knie rechts:

- PCR Borrelia burgdorferi: negativ
- PCR Chlamydia trachomatis: negativ
- PCR Tropheryma whipplei: **positiv**

Diagnosen:

Morbus Whipple

- PCR-Nachweis Synovia und Duodenalbiopsie
- Polyarthritits
- St.n. ISG-Arthritis

Chronisches lumbovertebrales Syndrom bei erosiver Osteochondrose L5/S1

Therapie: Ceftriaxon i.v. für 2 Wochen, danach Bactrim forte 2x1 für 12 Monate

Fallpräsentation #5: 48-jähriger Koch

Notfallkonsultation Freitag Nachmittag: Seit 7 Tagen Exanthem an den unteren Extremitäten, zudem Schmerzen in Knie-, Ellbogen, und Schultern bds.; Halsschmerzen. Kein Fieber. Bekannte HIV-Infektion (Erstdiagnose vor 6 Jahren).

Klinisch: Synovitis OSG bds und Knie rechts, palpable Purpura untere Extremitäten



Labor: BSR 74 mm/h, CRP 53 mg/l.

Synovialanalyse: Zellzahl 300/ul, keine Kristalle

B: Oligoarthritis und V.a. leukozytoklast.Vaskulitis

Procedere:

Punktat-PCR auf Chlamydien, Gonokokken, Borrelien, Whipple, Breitband-PCR

Labor inkl Immunologie, ANCA

HBV/HCV-Serologien, Lues

Dermatologische Vorstellung und Biopsie

Im Verlauf: PCR Chlamydien/Gonokokken Synovia und Rachenabstrich: negativ

Serologie: Treponema pallidum (EIA): positiv; Partikelagglutination 1:2560

Hautbiopsie: Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis mit Gefäßobliterationen, fibrinoider Gefäßwandverquellung, Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasaten.

Treponema-Pallidum-Färbung: Darstellung von reichlich hautständigen Spirochäten

Histologische Diagnose: Lues mit leukozytoklastischer Kleingefäßvaskulitis

Procedere:

Neurokonsilium und Liquorpunktion:

- Falls Neurolues: Hospitalisation und Penicillin i.v.
- Ansonsten 3x Penicillin i.m. und ambulante Behandlung

Liquor: Zellzahl 24/ul

Diagnose einer **Neurolues** und Start Penicillin 6x4 Mio E i.v. über 14 Tage (zwingend iv.)
50 mg Prednison po zur Verhinderung einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Fallpräsentation #6: 56-jährige Hausfrau (aus Haiti, seit 26 Jahren in CH)

Zuweisung 2014 wegen seit 2 Wochen bestehenden Schmerzen und Schwellungen
Händen, Füßen, Knien, OSG links.

Gutes Ansprechen auf 50 mg Prednison für 3 Tage (HA).

War in Haiti vor 1 Monat. Bei einem früheren Besuch dort hätte sie Dengue-Fieber gehabt.

Klinisch: Synovitiden Handgelenke bds, MCP II-III bds, Schulter rechts

Labor: BSR 12 mm/h, CRP <5 mg/l. ANA 1:80, RF negativ, anti-CCP-AK negativ

Blutbild mit leicher Lymphopenie.



Synovia-Analyse Knie rechts:

Zellzahl 1450/ul, keine Kristalle

PCR auf Chlamydien und Borrelien negativ

Parvovirus- und HIV-/HBV-/HCV-Serologien negativ

Probenmaterial/Präanalytik:		
Serum		×
Bemerkungen/Fragestellung		
Chikungunya Virus IgG (IIFT) ²	[<1:10 Titer]	1:640*
Chikungunya Virus IgM (IIFT) ²	[<1:10 Titer]	1:40*
Dengue IgG, (EIA) ²	[<8.5 E/ml]	64.8*
Dengue IgM, (EIA) ²	[<8.5 E/ml]	8.5*

Diagnose

Virale Polyarthrit (Chikungunya)

St.n. Dengue-Infekt (DD: Kreuzreaktion)

Symptoms

Fever, usually lasts about 1 week (90% of patients)

Myalgia, usually lasts 7–10 days (90% of patients)

Polyarthralgia, polyarthritis, or both, can last weeks to months (95% of patients)

Rash, lasts about 1 week (40–50% of patients)

Infection

2–6 days
Incubation period

Approximately 1 week

Weeks to months

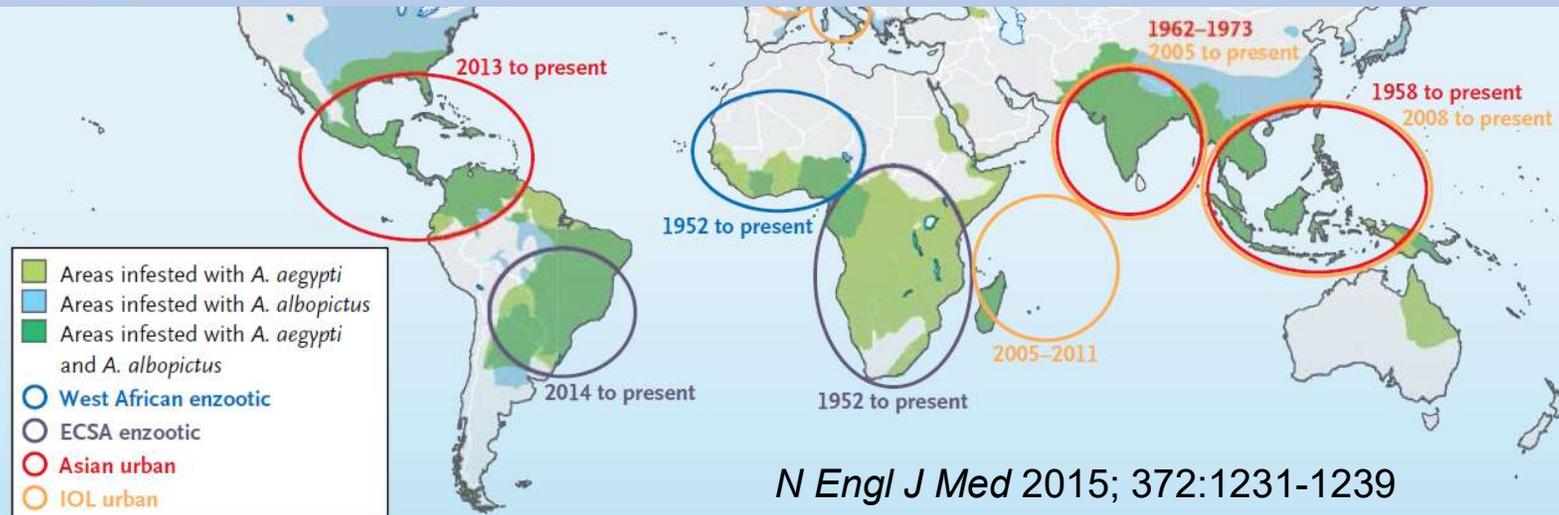
Years

Viremia, usually lasts 5–7 days

IgM detectable 3–8 days after symptom onset, usually persists for 1–3 months

IgG detectable 4–10 days after symptom onset, persists for years

Biomarkers



Clinical features and investigations of various viral arthritis.

	Parvovirus B19	EBV	Alphaviruses	Retroviruses	Hepatitis
Frequency of arthritis	High	Low	High	Moderate	High
Clinical presentation	<ul style="list-style-type: none"> • Children – viral exanthemata • Adults – Polyarthritits/arthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthralgia • Monoarthritits • Baker cyst rupture • Fever • Pharyngitits 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthritits – generally self limiting 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgia • Reactive arthritis • Undifferentiated spondyloarthritits • HIV-associated arthritis • Painful articular syndrome • Acute symmetric polyarthritits 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgia • Oligo-polyarthritits
Duration of arthritis	Weeks to months	Days	Weeks to month	Chronic	Acute Chronic
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> • Concurrent demonstration of IgM and IgG B19 Abs • PCR amplification 	<ul style="list-style-type: none"> • Serology • Virus isolation • Nucleic acid testing • Immunohistochemistry and immunocytology 	<ul style="list-style-type: none"> • Specific IgM antibodies • PCR – viral RNA detection 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening anti HIV – ELISA • Confirmation HIV RNA – PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening • IgM antibody to HAV • HBsAg • IgM antibody to hepatitis B core • Antibody to HCV • Confirmation PCR
Pitfalls	<ul style="list-style-type: none"> • Serology • False negative • False positives • PCR Contamination and false positive 	<ul style="list-style-type: none"> • Serology – highly variable • High cross-reactivity • PCR – wide variation in sensitivity and specificity 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistence of IgM • Cross-reactivity • Recent dual infection • PCR – false negatives after viremic phase 	<ul style="list-style-type: none"> • False negative in early infection • Misclassification • False positive • Cross-reactivity 	<ul style="list-style-type: none"> • False positives • Cross-reactivity • PCR – contamination

Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis?

Case reports in the literature of possible reactive arthritis after COVID.

Author (ref)	Gender Age	Comorbidities	COVID diagnosis	COVID treatment	Delay	Rheumatologic localization	Biology	Outcome
Saricaoglu [11]	M 73	Diabetes Hypertension Heart failure	Nasal RT-PCR	Ceftriaxone HCQ Azithromycin	8 days after end of COVID treatment	Dactylitis 1 right foot 2 left foot	Elevated CRP*	Resolution under NSAIDs
Liew [12]	M 47		Nasal RT-PCR		1 week	Right knee	SF negative crystal, Sars-CoV-2*	NSAID Intra-articular triamcinolone
Ono [13]	M 50	Steatohepatitis	Nasal RT-PCR intubation	Favipiravir cefepim vancomycin	21 days	Ankle arthritis Right Achilles enthesitis	SF negative crystal HLA-B27 negative*	Intra-articular steroids
Salvatierra [14]	F 16		Serology		3 weeks	Dactylitis 2,4,5 right foot	HLA-B27 negative	Resolution with NSAIDs
De Stefano [15]	M 30		Nasal RT-PCR	Symptomatic	10 days after resolution of COVID symptoms	Arthritis right elbow, skin psoriasis	SF negative crystals, Sars-CoV-2* Sars-CoV-2 serology positive	Resolution in 6 weeks with NSAIDs
Yokogawa [16]	M 57	Hypertension Hyperlipidemia	Nasal RT-PCR	Symptomatic	17 days after onset of COVID symptoms	Arthritis right shoulder, left wrist knees	SF negative crystals, Sars-CoV-2*	Spontaneous resolution after 10 days

SF: synovial fluid; NSAIDs: non-steroidal anti inflammatory drugs; HCQ: hydroxychloroquine; RT-PCR: real time polymerase chain reaction; *: other infections ruled out.