

jako patogen ReA odmítá a tyto artritidy zařazuje mezi postinfekční (11). Argumentují, že klinická manifestace u virových artritid je odlišná od klasického průběhu ReA. Kromě toho v kloubním výpotku byla zjištěna přítomnost viru (rubivirus, varicella zoster, herpes simplex virus, cytomegalovirus atd.), a v těchto případech se jedná o intra-infekční artritidu. U některých jiných virových artritid (hepatitis B virus, adenovirus typ 7) byla v kloubním výpotku zjištěna přítomnost imunokomplexů (antigen-protilátka), což vedlo ke spekulacím o jejich možné úloze v patogeneze postviróvé artritidy.

Na druhé straně oponenti zdůrazňují, že termín ReA je možné použít v širším kontextu pro všechny imunitně zprostředkované artritidy, a to po jakékoli vyvolávající infekci. Zdůrazňují, že podstatou je, že patogen nenapadá kloub přímo. V tabulce 2 jsou mezi patogeny zařazeny i vakcíny. Důležitou součástí vakcín jsou adjuvantní látky (12), které zvyšují specifickou imunitní odpověď na antigen a mohou také vyvolávat tzv. autoimunitní syndrom indukovaný adjuvany (ASIA syndrom). Spekuluje se o tom, že ReA po vakcíně je častěji vyvolána imunitní reakcí na látky obsažené v jejím vehikulu než proti infekčnímu patogenu resp. jeho části v ní obsažené.

Někteří autoři mezi patogeny zařazují kromě vakcín i léky, např. interferon alfa. Pokud připustíme, že vyvolávající popud nemusí být infekce, ale i jiný činitel narušující imunitu jedince (např. léčba inhibitory imunitních kontrolních bodů, které vyvolávají u léčených podobný typ artritidy, jako je ReA), dostaneme se velmi daleko od původní definice ReA.

Kontroverzní je také zařazení patogenů *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Tropheryma whippelii* mezi patogeny schopné vyvolat reaktivní artritidu. Infekce a revmatická manifestace je u nich léčitelná antimikrobiální léčbou, přestože kultivace kloubního výpotku je negativní. U lymfické boreliózy jsme přítomnost borelií v synovii prokázali již před více než 30 lety (13). I když byly tyto nemoci zařazeny mezi ReA již dříve, je nutné mít na paměti odlišný terapeutický postup a jejich překrývání se s infekčními nemocemi.

V současnosti je značná pozornost věnována zejména poststrep-tokokové ReA, Poncetové nemoci a ReA indukované při intravezikální aplikaci BCG vakcíny u léčby karcinomu močového měchýře.

Patogeneze

Patogeneze ReA je komplexní proces, doposud ne zcela objasněný. Při vzniku ReA se uplatňují čtyři hlavní faktory: anamnéza infekčního onemocnění (etiologické agens), úloha cytokinů, genetická predispozice (HLA-B27) a střevní mikroflóra. HLA B27 je vysoce polymorfní molekula a v současnosti známe více než 223 různých podtypů. Riziko vzniku ReA je až 50x vyšší v porovnání s jedinci s negativním HLA-B27. V patogenezi ReA se nejčastěji tradují tři hypotézy (14):

- hypotéza artritogenního patogenu (nejstarší), kdy dochází k aberantní prezentaci antigenu, která vede k autoimunitě a zánětu,
- hypotéza o špatném skládání molekul HLA B27 a jejich skladování v endoplazmatickém retikulu, kde se hromadí a mohou indukovat stressovou odpověď,
- hypotéza „tvorby homodimerů“. Podle této hypotézy se těžké řetězce HLA-B27 homodimerizují na buněčném povrchu, kde působí jako

prozánětlivé ligandy pro humorální nebo buňkami zprostředkované autoimunitní odpovědi.

U klasických patogenů vyvolávajících ReA jsme získali celou řadu nových poznatků (15). Např. u nejčastějšího původce *C. trachomatis* se zjistilo, že chlamydie jsou z místa infekce do kloubů transportovány monocyty/makrofágy. Chlamydie během transportu a usazování v synovii jsou ve zvláštním metabolickém stavu-tzv. „perzistence“, který je charakterizován abnormální genovou expresí a také částečnou odolností vůči antibiotikům. Proč nedochází k destrukci chlamydií není jasné. Vysvětluje se to schopností chlamydií inhibovat fagozomy a lysozomy, což umožňuje jejich perzistenci v buňkách. Důležité jsou i nové poznatky o mechanismu kolonizace gastrointestinálního traktu chlamydiemi.

Na rozdíl od chlamydií se bakteriální patogeny do kloubu nedostanou v životaschopném a neporušeném stavu. Do synovie se dostanou jen jejich části, včetně tzv. artritogenních peptidů. V součinnosti s HLA B27 mohou vyvolat zánět. Je třeba poznamenat, že pozitivita HLA-B27 u Rea je nižší než u ankylozující spondylitidy (30–50 % versus 80 % a více). Proto se předpokládají i jiné mechanismy vzniku artritidy a jedním z dalších uplatňujících se faktorů je např. změna střevního mikrobiomu (16). Ten má klíčovou roli v zajištění hormonální, metabolické a imunologické homeostázy organismu. Přetrvávání bakteriálních antigenů (bakteriální DNA, antigenní proteiny a lipopolysacharidy) v kloubním výpotku a synovii jsou nepříznivými prognostickými faktory, kdy nemoc přechází do chronické fáze.

Klinické projevy

Klinické projevy jsou dobře známé a odpovídají dřívějšímu Reiterovu syndromu. K tomu dochází obvykle za 1–4 týdny po překonané urogenitální nebo gastrointestinální infekci. Z celkových příznaků se mohou vyskytovat: zvýšená teplota/horečka, únava, pokles hmotnosti. Artritida se nejčastěji manifestuje ve formě asymetrické oligoartritidy s predilekčním postižením dolních končetin. Mezi nejčastěji postižené klouby patří koleno a kotník (talokrurální kloub). Časté a diagnosticky důležité jsou extraartikulární projevy. Charakteristická je entezitida (v místě úponu šlachy na kost, zejména úponu Achillovy šlachy) a daktilitida (párkový prst), kde typický tvar prstu je podmíněný hlavně přítomnou tenosynovitidou. Z očních příznaků je častá konjunktivitida, vzácnější je uveitida, keratitida nebo ulcerace rohovky. Z kožních projevů se mohou vyskytovat léze napodobující (makro i mikroskopicky) psoriázu na dlaních rukou a ploskách nohou (keratoderma blenorrhagica). Změny na nehtech zahrnují onycholýzu, subunguální keratózu nebo tečkování nehtů. V ústní dutině se mohou vyskytnout aftózní ulcerace. U mužů se může objevit balanitis circinata (až 40 % postižených), často probíhá asymptomaticky a není specifická jen pro ReA. Na srdci se vzácně mohou vyskytnout aortitida a perikarditida.

U většiny pacientů onemocnění probíhá v akutní formě a spontánně odezní do 6 měsíců. U menší části (10–30 %) onemocnění trvá déle než 6 měsíců, mluvíme o chronické formě ReA. Za rizikové faktory pro přechod od reaktivní artritidy do chronické formy a vzniku ankylozující spondyloartritidy jsou:

- infekce *Chlamydia trachomatis* a *Ureaplasma urealyticum*,