

Bases infecciosas de la artritis reactiva

Luis R. Espinoza

Profesor y Jefe de la Sección de Reumatología. Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina del Estado de Louisiana, New Orleans, EE.UU.

RESUMEN

La artritis reactiva es un trastorno clínico en el cual se conoce con bastante certidumbre el o los agentes etiológicos que precipitan el proceso. Este conocimiento básico del inicio de la enfermedad ha permitido grandes avances en nuestro conocimiento de su patogenia. Sin embargo, a pesar de un mejor entendimiento de la patogenia que conduce al cuadro clínico, el tratamiento específico de la enfermedad permanece elusivo. Por otro lado, la introducción de agentes biológicos, especialmente los inhibidores del factor de ne-

crisis tumoral-alfa ($TNF\alpha$), ha facilitado un mejor control tanto de la artritis periférica como axial. Inhibidores del $TNF\alpha$ son de gran utilidad, sobre todo en el control de las manifestaciones clínicas comprometiendo las articulaciones sacroilíacas y espondilíticas. Cierta reservación queda, sin embargo, a las complicaciones potenciales secundaria a la inhibición a largo plazo del $TNF\alpha$ teniendo en cuenta el papel importante que juega esta citoquina en la protección del huésped contra agentes infecciosos.

Introducción

La artritis reactiva (ARe) es un proceso inflamatorio articular secundario a un proceso infeccioso fuera de la articulación, generalmente localizado en el aparato genitourinario o gastrointestinal. Vías respiratorias altas y piel también constituyen puertas de entrada al proceso infeccioso. La artritis reactiva se ubica dentro del grupo de las espondiloartropatías, y la descripción inicial de la enfermedad se remonta a los escritos de Hipócrates, alrededor de los años 250 AC. La historia moderna de ARe se remonta a principio del siglo pasado, en plena Segunda Guerra Mundial,

cuando se publicaron 6 reportes en la literatura describiendo un cuadro clínico en varones jóvenes caracterizado por el inicio de diarrea seguido dos a cuatro semanas más tarde por el desarrollo de artritis en articulaciones grandes de miembros inferiores, rodillas y tobillos, conjuntivis, y uretritis^{1,2,3,4,5,6}. El primer reporte en la literatura inglesa apareció en el año 1942, en el cual Walter Bauer y Efraín Engleman reportaron 6 pacientes con las manifestaciones clínicas descritas, y como referencia solamente usaron el reporte de Hans Reiter⁶. En Francia, el síndrome siempre ha sido conocido como enfermedad de Fiesinger y Leroy.

En los últimos años, varios reumatólogos americanos han sacado a relucir el pasado nefasto (Nazi) de Hans Reiter y han petitionado al Colegio Americano de Reumatología (ACR) para que se elimine de la literatura médica el epónimo de enfermedad de Reiter. El ACR aún no ha dic-

Correspondencia

Prof. Dr. Luis R. Espinoza
luisrolan@msn.com

taminado decisión alguna; sin embargo en el año 2003 los editores de revistas médica han acordado no usar el epónimo y en su lugar usar el término ARe.⁷

Una de las características fundamentales de la ARe es la persistencia de bacteria y/o sus componentes en la membrana sinovial de pacientes afectados, lo que ha llevado a ciertos autores a considerar el término artritis post-infecciosa⁸. Sin embargo, el término ARe es el más usado en estos momentos.

Epidemiología

El estudio epidemiológico de la ARe ha sido difícil de llevar a cabo debido a la falta de una definición precisa de la enfermedad y la ausencia de criterios diagnósticos específicos. La incidencia de ARe varía ampliamente entre estudios diferentes. Factores ambientales locales (agentes infecciosos) y la prevalencia variable del antígeno de histocompatibilidad HLA-27 en diferentes poblaciones probablemente juegan un papel muy importante. La tasa de ARe en la forma post-disentérica varía entre 1,5% a 30%, mientras que la tasa de ARe secundaria a infección por *Chlamydia trachomatis* es alrededor de 4,1%.

En el año 1996, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estimaron 3 millones de casos nuevos de infección por clamidia entre personas entre los 15 a 44 años en los EE.UU.⁸. Si asumimos que la tasa de ARe por clamidia es de 4,1%, esto haría que la incidencia anual de ARe secundaria a clamidia sería de 123.000 casos por año. Probablemente esta cifra sea baja porque el estudio fue hecho en una población mayormente afro-americana, en la cual la prevalencia del antígeno HLA-27 es menor que en la población caucásica. Para referencia, la incidencia anual de artritis reumatoidea en los EE.UU. es alrededor de 125.000 casos nuevos anuales. Un estudio reciente sueco muestra una frecuencia más alta de ARe⁹. El uso temprano de antibióticos activos contra clamidia en individuos tratados por enfermedad venérea potencialmente reduciría la incidencia de ARe¹⁰. Esto último tendría aplicación práctica en países en los cuales es fácil el acceso a antibióticos.

Manifestaciones clínicas

La ARe afecta a gente joven entre la segunda a cuarta década de la vida. La forma post-disentérica afecta a hombres y mujeres con la misma frecuencia (1:1), mientras que la for-

ma post-venérea ocurre más frecuentemente en hombres (9:1). Artritis reactiva en un proceso sistémico que puede afectar cualquier sistema, y el cuadro clínico incluyendo diarrea y uretritis, se puede observar en las formas post-entérica y post-venérea. Cuatro síndromes clínicos (Tabla 1) y una gran variedad de manifestaciones clínicas se pueden observar (Tabla 2). Las manifestaciones clínicas por lo general se presentan entre una a cuatro semanas del inicio del proceso infeccioso tanto en el tracto gastrointestinal como en el genitourinario. En una gran mayoría, no bien precisada, la infección gatillante no puede ser definida o pasa desapercibida, lo que origina que el diagnóstico no se haga con precisión.

- | | |
|----|--|
| 1- | Síndrome entesopático |
| 2- | Artritis periférica |
| 3- | Artritis axial (sacroileítis y espondilitis) |
| 4- | Síndrome extraarticular |

Tabla 1. Artritis reactiva: síndromes clínicos

- Síndrome entesopático
Tendonitis: del tendón de Aquiles
Fasceítis plantar: del talón
Dedos en salchicha
- Artritis periférica
Asimétrica, oligoarticular, de miembros inferiores
- Artritis axial
Sacroileítis
Dolor lumbar de tipo inflamatorio
- Síndrome extraarticular
Compromiso cutáneo: keratoderma blenorrágica, balanitis circinada, eritema nodoso, rash pustular (similar a psoriasis), distrofia ungueal
Compromiso de mucosas: úlceras orales
Compromiso ocular: conjuntivitis, uveítis anterior, escleritis, iridociclitis
Compromiso cardiovascular: regurgitación aórtica, bloqueo cardíaco, pericarditis
Compromiso genitourinario: uretritis, cervicitis, cistitis, piuria aséptica, nefritis intersticial, glomerulonefritis a IgA
Compromiso gastrointestinal: diarrea, micro y macroulceraciones intestinales
Compromiso de sistema nervioso central: neuritis

Tabla 2. Artritis reactiva: manifestaciones clínicas

Patogénesis

La patogénesis de la ARe es bastante compleja y representa el modelo clásico en el cual factores múltiples incluyendo el ambiente (agentes infecciosos), genéticos (HLA-27) y las respuestas del huésped juegan un papel.

Factores ambientales

Una gran variedad de agentes microbianos son capaces de inducir ARe (Tabla 3). Los más comunes son microorganismos gram-negativos que tienen la propiedad de poseer un componente lipopolisacárido en su pared celular. Estas bacterias o sus productos han sido demostrados en el líquido o membrana sinovial¹¹.

La persistencia de bacteria o sus productos con técnicas biomoleculares (PCR) en la membrana sinovial es una característica importante de la ARe. En los últimos años hemos mejorado de una manera bastante importante los mecanismos por los cuales microorganismos como la *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae* son capaces de persistir en los tejidos de pacientes afectados con ARe^{12,13,14,15, 16}. La forma de clamidia que persiste en la membrana sinovial de pacientes afectados con ARe, es una forma aberrante, con inclusiones grandes que no semejan en nada a la forma infecciosa extracelular o Cuerpo Elemental o con la forma no-infecciosa intracelular o Cuerpo Reticular. Lo mismo ocurre *in vitro* con fibroblastos infec-

tados con clamidia y expuestos a antibióticos tales como penicilina G. Estudios más recientes, muestran que el patrón de expresión genética asociado a infección persistente con clamidia es diferente al asociado con infección activa normal. Varios genes asociados con el proceso de división celular están suprimidos. Al mismo tiempo, se ha demostrado que la expresión de genes que controlan la expresión de la proteína de choque 60 (HSP60) están diferencialmente regulados. La expresión de algunos de ellos está aumentada (HSP80-Ct110 y Ct604), mientras que otros (HSP60-Ct755) están suprimidos. Lo mismo ocurre *in vitro*. Estos hallazgos son de gran importancia y relevancia, considerando que en general HSPs son de gran importancia para la supervivencia de clamidia, inhibiendo apoptosis, en el tejido infectado. La eliminación de la HSPs probablemente sea de gran importancia en la supresión de los mecanismos por los cuales clamidia induce ARe. La eliminación de estas HSPs es probable que convertiría a las células infectadas más susceptibles a apoptosis y/o terapia¹⁷.

Factores genéticos

La asociación entre HLA-27 y espondiloartropatía incluyendo ARe está bien establecida. Sin embargo, el mecanismo íntimo de esta asociación por el cual HLA-27 induce o favorece el desarrollo de estos trastornos no está bien esclarecido. Los estudios del grupo de Taurog y col. claramente demuestra el rol de HLA-27 en el desarrollo de espondiloartropatía, aunque los mecanismos específicos no están definidos (Tabla 4)¹⁸.

Respuesta del huésped

Nuestro conocimiento de la respuesta del huésped a la invasión y persistencia de microorganismos en tejidos de pacientes afectados con ARe ha mejorado enormemente en los últimos años; sin embargo, existen una serie de interrogantes que necesitan respuesta. Está bien demostrado el tráfico de clamidia viable o DNA bacteriana post-entérica al sinovio de pacientes con ARe. Lo que no se conoce es qué gobierna este proceso, o si la presencia del microorganismo o componente bacteriano en el tejido precipita una respuesta autoinmune, o si los microorganismos son la causa del proceso inflamatorio.

Incorporación celular

Microorganismos capaces de precipitar ARe son incorporados en las células mononucleares sanguíneas periféricas.

Asociación definida	Asociación menos definida
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Helicobacter pilory</i>
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Tropheryma whippellii</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Bacilo Calmette-Guerin
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Brucella abortus</i>
<i>Streptococcus sp</i>	Parásitos intestinales

Tabla 3. Artritis reactivas: microorganismos etiológicos

1. Mimetismo molecular: HLA-B27 presenta péptidos microbianos artritogénicos a las células T estimulando una respuesta autoinmune.
2. Células CD8+ presentes en la membrana sinovial reaccionan contra líneas celulares B2705
3. HLA-B27 podría ser el autoantígeno.
4. Exposición a la bacteria gatillante puede alterar la tolerancia al antígeno B27.
5. Error en el desdoblamiento de la cadena pesada del antígeno B27 conduce a su acumulación en el citoplasma y estimulación del factor de transcripción NFKB β .

Tabla 4. HLA-B27: mecanismos patogénicos

Estos mismos microorganismos o productos bacterianos persisten dentro de las células en la membrana sinovial (primariamente macrófagos). El mecanismo íntimo de este proceso se desconoce. La infección por clamidia es iniciada cuando en la fase extracelular infecciosa, el cuerpo elemental se adosa a la célula eucariótica blanco. Existe evidencia que sugiere que el cuerpo elemental tanto de *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae* interactúan con glicosaminoglicanos presentes en la superficie de la célula huésped durante la incorporación celular¹⁹. Una vez que ocurre la invasión, sin embargo, *Chlamydia trachomatis* está confinada a vacuolas distintas y no desarrollan los cuerpos de inclusión característicos. La evidencia recientemente publicada sugiere que la apolipoproteína E, la cual se adhiere a la superficie de los cuerpos elementales de *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae*, se adosan a la familia de receptores LDL de la célula huésped, y transportan el cuerpo elemental con él²⁰.

Receptores Toll-like

Los receptores Toll-like (TLRs) reconocen patógenos extracelulares y activan respuestas celulares inmunológicas como parte del sistema inmunológico innato. TLR-4 reconocen lipopolisacáridos, por lo tanto pueden potencialmente jugar un papel en la patogenia de ARE. La evidencia acumulada en modelos animales (ratones) y humanos afectados con espondilitis anquilosante demuestran que TLR-4 participa en la patogenia de estos trastornos²². Un incremento en la expresión de TLR-2 en células dendríticas presentadoras de antígeno ha sido demostrado en pacientes con artritis psoriásica, lo cual sugiere participación en la patogenia de este trastorno, que también es miembro de las espondiloartropatías²³.

Participación de quimioquinas

Las quimioquinas y sus receptores regulan el tráfico y reclutamiento de leucocitos hacia el tejido inflamado. Es posible que estas quimioquinas gobiernen el tráfico de microorganismos hacia el tejido sinovial y otros tejidos afectados. CCR1 y CCR5 juegan un papel en el reclutamiento de células T tipo Th1 en estados inflamatorios. Se ha demostrado que existe una expresión incrementada de CCR1, CXCR4 y CCR5 en el tejido sinovial de pacientes con varios tipos de artritis incluyendo ARE²⁴. A la fecha, sin embargo, no se ha demostrado un patrón distinto relacionado a ARE comparado con otras artritis.

Respuesta Th1 vs. Th2/Th3

Citoquinas Th1 juegan un papel importante en las manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías; sin embargo, su importancia en pacientes con ARE no es muy relevante. Esto es especialmente cierto en pacientes con la forma crónica de ARE. Los niveles séricos de TNF α son menores en pacientes con ARE comparado con pacientes con AR²⁵. Aún más, pacientes portadores del antígeno B27 o con enfermedad de duración mayor de 6 meses secretan de manera significativa menos TNF α en sangre periférica. Hallazgos similares se han demostrado en las articulaciones de pacientes con ARE, favoreciendo un patrón de citoquinas de perfil Th2 (niveles más altos de interleuquina-10 y niveles más bajos de TNF α e interferón-gamma)²⁶

La relación temporal de estas citoquinas diferentes de perfil Th1 y Th2 también pueden ser de importancia en la expresión y mantenimiento de las manifestaciones clínicas.

Cambios ligeros en el balance entre Th1 y Th2 pueden explicar el curso recurrente característico de ARE. Alteraciones en el balance inicial entre Th1 y Th2 pueden también predisponer al inicio de la enfermedad. En el modelo animal (rata) experimental de artritis inducida por clamidia se demostró que la rata susceptible montaba una respuesta inicial menor de TNF α , interferón-gamma, e interleuquina-4 a la infección por clamidia²⁷. Una respuesta inicial menor a estas citoquinas Th1 pueden incrementar la posibilidad de desarrollar ARE comparada con aquellos pacientes que están expuestos al microorganismo causal pero que no desarrollan ARE. La evidencia obtenida *in vitro* muestra que niveles bajos de TNF α e interferón-gamma ayudan a promover la persistencia de clamidia.

La evidencia también existe sugiriendo un papel para una respuesta para el sistema Th3. Células T presentes en

la membrana sinovial, gamma-delta positivas, de pacientes con ARe expresan de manera predominante el factor transformador de crecimiento-beta y factor de colonia-granulocito-monocito²⁸.

El perfil de citoquinas Th17 e interleuquina-23 juega un papel importante en la patogenia de enfermedad intestinal inflamatoria tanto en enfermedad de Crohn como en Colitis ulcerativa. Es bastante probable que este sistema también sea de relevancia en ARe.

Diagnóstico

No existen pruebas ni criterios diagnósticos validados para ARe. Las pruebas de laboratorio son completamente inespecíficas, aunque en la etapa aguda los pacientes pueden exhibir elevación moderada de la velocidad de sedimentación y proteína C reactiva. Ambas pruebas son normales por lo general en pacientes con formas crónicas de ARe. El antígeno HLA-B27 es positivo en alrededor de 40 a 60% de los pacientes. pANCA ha sido reportado en 30 a 40% de los pacientes, pero su utilidad es bastante cuestionable. La mejor manera de diagnosticar pacientes con ARe es combinar datos clínicos y de laboratorio. La presencia de niveles elevados de proteína C reactiva, artritis asimétrica de miembros inferiores y positividad por HLA-B27 predice un diagnóstico de ARe con una sensibilidad de 69,5% y una especificidad de 93,5%. Análisis de líquido y/o membrana sinovial por microorganismos o sus productos causales por PCR es de utilidad pero no es de utilidad clínica.

Los hallazgos radiográficos son mínimos en estadios agudos, y cambios múltiples incluyendo reacción periosteal, erosiones articulares, estrechamiento del espacio articular, periosteítis, sacroileítis, sindesmofitos paramarginales se observan en estadios crónicos avanzados. Técnicas más sensitivas como la resonancia magnética podrían ser de utilidad, pero no han sido estudiadas de manera controlada y prospectiva.

Pronóstico

Factores que influyen en el pronóstico incluyen: 1- La naturaleza del agente infeccioso. Infecciones por clamidia se asocian a cuadros clínicos más severos. 2- El sexo del paciente. Cuadros más severos se asocian al sexo masculino. 3- Presencia del antígeno de histocompatibilidad B27. Positividad para HLA-B27 se asocia a cuadro clínico de mayor severidad incluyendo la presencia de sacroileítis y espondilitis. 4- Presencia de artritis recurrente.

Los cuadros clínicos agudos por lo general duran de 3 a 6 meses y la mayoría de los pacientes responden a tratamiento convencional con agentes antiinflamatorios no esteroideos. Un 20 a 30% de pacientes son refractarios a tratamiento convencional, desarrollan compromiso sacroilíaco y espondilitis, y requerirán tratamiento con agentes antiinflamatorios modificadores de enfermedad o agentes antirreumáticos de segunda línea.

Tratamiento

El manejo terapéutico de la ARe comienza con la educación del paciente, sobre todo sexual y manejo de alimentos contaminados con gérmenes gram-negativos. Tratamiento tópico con corticosteroides y uso de agentes ciclopléjicos son de utilidad para pacientes con compromiso cutáneo y ocular. Las terapias ocupacional y física son importantes para mantener la función articular y preservar la fuerza muscular. La gran mayoría de pacientes responde bien al uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos, ya sea los COX-1 y COX-2. Para aquellos que no respondan o continúan con artritis recurrente el uso de los agentes antiinflamatorios de segunda línea son de utilidad, especialmente para la artritis periférica. Sin embargo, es necesario mencionar que el compromiso de articulaciones axiales no responde al tratamiento tradicional de agentes de segunda línea, incluyendo corticosteroides. No existen estudios prospectivos, controlados y de larga duración que analicen la eficacia de estos agentes en ARe.

La inyección intraarticular de corticosteroides puede proporcionar alivio temporal a una articulación inflamada. Los corticosteroides también son de utilidad en el manejo de ciertas manifestaciones extraarticulares, tales como la balanitis circinada y keratoderma blenorragica.

La droga de segunda línea mejor estudiada en ARe es la sulfasalazina²⁹. En un estudio clínico prospectivo acerca de la eficacia de sulfasalazina en 134 pacientes con ARe, se mostró una tendencia a favor de sulfasalazina comparada con placebo. Sesenta y tres por ciento de los pacientes tratados con sulfasalazina experimentaron una mejoría comparado con 47% en placebo ($P = 0,089$)²⁹. Otras drogas de segunda línea como metotrexato, azatioprina y ciclosporina han sido propuestas como tratamiento potencial, pero nunca han sido formalmente evaluadas en una prueba prospectiva y controlada.

Los inhibidores del TNF α son extremadamente efectivos en pacientes con espondilitis anquilosante y artritis

psoriásica, y estudios con números pequeños de pacientes con ARE han mostrado buen resultado con el uso de estos agentes biológicos. Desde un punto de vista teórico existe preocupación con el uso de estos agentes en pacientes con ARE. Niveles séricos bajos de TNF α se han demostrado en ARE comparado con otros tipos de espondiloartropatías, y ARE es considerada como un proceso mediado por Th2²⁶. Por otro lado, estudios *in vitro* han demostrado que la persistencia de *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae* se correlaciona inversamente con los niveles de TNF α ³⁰. No existe ningún estudio prospectivo y controlado acerca del uso de inhibidores del TNF α en pacientes con ARE. Varios casos y series pequeñas de pacientes con ARE sugieren que inhibidores del TNF α son efectivos en ARE³⁰. En un estudio abierto con etanercept, se estudiaron 5 pacientes con ARE que fueron PCR positivos para clamidia durante el período de observación. De los 5, tres fueron positivos por clamidia en la membrana sinovial antes del inicio del tratamiento. De estos 3, dos de los pacientes se convirtieron negativos para clamidia después del tratamiento y uno permaneció positivo. Dos pacientes que fueron inicialmente negativos se convirtieron positivos para *Chlamydia pneumoniae* después del tratamiento con etanercept³¹. Por otro lado, pacientes con ARE exhiben niveles séricos de TNF α más altos que individuos normales³², sugiriendo que los inhibidores del TNF α serían de utilidad en pacientes con ARE.

El rol de antibióticos en ARE no está bien definido. Existe evidencia en la literatura apoyando el uso de antibióticos (limeciclina y ciprofloxacina) en pacientes con ARE inducida por clamidia, pero no en post-entérica^{33,34}. Otros estudios evaluando doxiciclina, ciprofloxacina y azitromicina no demostraron eficacia en pacientes con ARE, pero no analizaron los pacientes con ARE secundaria a clamidia^{35,36}. Notablemente, el seguimiento de pacientes con ARE tratados con ciprofloxacina sugiere que este antibiótico mejora de manera significativa el pronóstico a largo plazo³⁷. Recientemente, un estudio demostró una mejoría significativa en pacientes con ARE secundaria a clamidia usando una combinación de sinovectomía de rodilla y 3 meses de azitromicina³⁸. La evidencia presentada sugiere que la persistencia de clamidia viable en la membrana sinovial de pacientes con ARE apoya el uso de antibióticos en este trastorno.

El uso de antibióticos en ARE inducida por clamidia es más complejo. Estudios *in vitro* muestran que la forma

intracelular de clamidia tratada con monoterapia incluyendo doxiciclina, azitromicina, rifampicina y ciprofloxacina se vuelve persistente³⁹. Estos datos sugieren que la monoterapia crónica con antibióticos no erradicará la clamidia. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento combinado con rifampicina y azitromicina, y rifampicina y doxiciclina es efectivo en ARE secundaria a clamidia^{40,41}. Rifampicina suprime la expresión de la clamidia HSP60, lo que facilitaría la acción del segundo antibiótico resultando en la destrucción de la clamidia persistente. Esta teoría está siendo estudiada de manera prospectiva en la actualidad.

Bibliografía

1. Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: Newer developments. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29: 37-59
2. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Eng J Med* 1983; 309: 1606-1615
3. Amor B. Reiter's syndrome: diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin N Am* 1998; 24: 677-695
4. Dougados M. The concept of reactive arthritis. *Presse Med* 1997; 26: 204-206
5. Reiter H. Uber eine bisher unerkannate spirochäteninfektion (Spirochetosis arthritica). *Dtsch Med Wochenschr* 1916; 42: 1535-1536
6. Bauer W, Engleman E. Reiter's syndrome. *Trans Assoc Am Physicians* 1942; 57: 307-311
7. Lu DW, Katz KA. Declining use of the eponym "Reiter's syndrome" in the medical literature, 1998-2003. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 720-723
8. Hannu T, Inman R, Granfors K et al. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 419-433
9. Doran MF, Pond GR, Crowson CS et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 625-631
10. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H et al. Annual incidence of inflammatory joint disease in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 911-915
11. Cuchacovich R, Huang WQ, Japa S et al. Detection of bacterial DNA in Latin America patients with reactive arthritis by polymerase chain reaction (PCR) and sequencing analysis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1426-1429
12. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 340: 81-82
13. Schumacher HR Jr, Arayssi T, Crane M et al. *Chlamydia trachomatis* nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1281-1284
14. Gerard HC, Wang Z, Wang GF et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue

- from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1689-1697
15. Gerard HC, Wang Z, Whittum-Hudson JA et al. Cytokine and chemokine mRNA produced in synovial tissue chronically infected with *Chlamydia trachomatis* and *C. pneumoniae*. *J Rheumatol* 2002; 29: 1827-1835
 16. Gerard HC, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR et al. Differential expression of three *Chlamydia trachomatis* hsp60-encoding genes in active vs. persistent infections. *Microb Pathol* 2004; 36: 35-39
 17. Dean D, Powers VC. Persistent *Chlamydia trachomatis* infections resist apoptotic stimuli. *Infect Immun* 2001; 69: 2442-2447
 18. Taurog JD. Arthritis in HLA-27 transgenic animals. *Am J Med Sci* 1998; 316: 250-256
 19. Matyszak MK, Young JL, Gaston JS. Uptake and processing of *Chlamydia trachomatis* by human dendritic cells. *Eur J Immunol* 2002; 32: 742-751
 20. Hudson AP, Whittum-Hudson JA, Gerard HC. *C trachomatis* utilizes the LDL receptor family for host cell attachment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: (Suppl) S783
 21. Vasquez-Torres A, Vallance BA, Bergman MA et al. Toll-like receptor 4 dependence of innate and adaptive immunity to *Salmonella*: importance of the Kpffer cell network. *J Immunol* 2004; 172: 6202-6208
 22. Raffener B, Dejaco C, Duftner C et al. Between adaptive and innate immunity TLR-4 mediated perforin production by CD28null T-helper cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R1412-1420
 23. Candia L, Marquez J, Hernandez C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol* 2007; 34: 374-379
 24. Haringman JJ, Smeets TJ, Reinders-Blankert P et al. Chemokine and chemokine receptor expression in paired peripheral blood mononuclear cells correlates with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 294-300
 25. Braun J, Yin Z, Spiller I et al. Low secretion of tumor necrosis alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2039-2044
 26. Thiel A, Wu P, Lauster R et al. Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2834-2842
 27. Inman RD, Chiu B. Early cytokine profiles in the joint define pathogen clearance and severity of arthritis in *Chlamydia*-induced arthritis in rats. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 499-507
 28. Rihl M, Gu J, Baeten D et al. Alpha beta but not gamma delta T cell clones in synovial fluids of patients with reactive arthritis show active transcription of tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1673-1676
 29. Clegg DO, Reda DJ, Weiman MH et al. Comparison of sulfalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2021-2027
 30. Takano R, Yamaguchi H, Sugimoto S et al. Cytokine response of lymphocytes persistently infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Curr Microbiol* 2005; 50: 160-166
 31. Flagg SD, Meador R, Hsia E et al. Decreased pain and synovial inflammation after therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 613-617
 32. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR: HLA-B27 associated reactive arthritis (ReA): pathogenic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 348-363
 33. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia arthritis*. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 6-14
 34. Sieper J, Fendler C, Laitko S et al. No benefit of long-term ciprofloxacin in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1386-1396
 35. Smieja M, MacPherson DW, Kean W et al. Randomized, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1088-1094
 36. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 565-570
 37. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U et al. Effect of three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 880-884
 38. Pavlica L, Nikolic D, Magic Z et al. Successful treatment of postvenereal reactive arthritis with synovectomy and 3 months' azithromycin. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 257-263
 39. Suchland RJ, Geisler WM, Stamm WE. Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 636-642
 40. Dreses-Werringloer U, Padubrin I, Zeidler H et al. Effects of azithromycin and rifampin on *Chlamydia trachomatis* infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3001-3008
 41. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. A prospective, randomized 9-month comparison of doxycycline vs. doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis with special reference to *Chlamydia*-induced arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1973-1980