

# Artritis reactiva (síndrome de Reiter)



**Vanessa Gargallo Moneva**  
Médico residente en Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Médico colaborador en docencia práctica. Universidad Complutense de Madrid.



**Aurora Guerra Tapia**  
Profesora titular de Dermatología. Universidad Complutense de Madrid. Jefa de la Sección de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

## RESUMEN

La artritis reactiva, conocida clásicamente como síndrome de Reiter, es una artritis inflamatoria seronegativa que aparece tras ciertas infecciones gastrointestinales o genitourinarias, acompañadas a menudo de clínica ocular y cutánea. El origen de la enfermedad se encuentra en bacterias gramnegativas que presentan en su membrana un componente de lipopolisacáridos, tales como *Chlamydia trachomatis*, principal representante de la artritis reactiva tras infección venérea.

Es una enfermedad mucho más compleja de lo que se había considerado hasta hace poco, quedando superada la tríada clásica (conjuntivitis, uretritis y artritis) con numerosos síntomas y signos acompañantes, lo que dificulta en gran manera el diagnóstico. A ello contribuye que la infección venérea inicial en muchos casos es asintomática y que además los síntomas pueden espaciarse unos de otros muchos años. A pesar de que las manifestaciones cutáneas no se incluyen de forma específica en los criterios diagnósticos, se presentan en más de un 50 % de los pacientes, lo que confiere a su estudio una extraordinaria importancia.

**Palabras clave:** artritis reactiva, síndrome de Reiter, lesiones cutáneas, uretritis, *Chlamydia trachomatis*, conjuntivitis.

## ABSTRACT

Reactive arthritis, formerly known as Reiter's syndrome, is an inflammatory arthritis that arises after certain gastrointestinal or genitourinary infections. It's often associated to ocular and mucocutaneous symptoms. The main triggering microbes of the disease are gram-negative bacteria with lipopolysaccharide component or their cell walls as *Chlamydia trachomatis* which is believed to be the most common cause of reactive arthritis.

Reactive arthritis is a much more complex disease as previously described since the classic triad of conjunctivitis, urethritis and arthritis only represents a small part of all the symptoms and signs related to this syndrome. Moreover, the initial venereal infection is often asymptomatic and in some patients certain symptoms may not manifest until years later. Hence this disease is often misdiagnosed or underdiagnosed. Even though the main reactive arthritis criteria do not include dermatologic manifestations they may occur in up to 50% of the patients whose knowledge appears extremely significant.

**Keywords:** reactive arthritis, Reiter's syndrome, cutaneous injury, urethritis, *Chlamydia trachomatis*, conjunctivitis.

## INTRODUCCIÓN

Se considera la artritis reactiva como una afectación dentro del campo de las espondiloartropatías seronegativas, que se manifiesta como una artritis inflamatoria tras ciertas infecciones gastrointestinales o genitourinarias, acompañadas a menudo de clínica cutánea.

Conocida previamente como síndrome de Reiter, se prefiere a este epónimo el nombre de artritis reactiva (ARe), ya que Hans Reiter, quien describió en 1916 la enfermedad, autorizó la realización de experimentos humanos en campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial<sup>1</sup>, lo que desmerece éticamente sus resultados. Además, se postula que no fue Reiter el primero en describir esta enfermedad. Hipócrates ya refirió la asociación entre relaciones sexuales y artropatía al escribir: «los jóvenes no sufren de gota hasta después de haber mantenido relaciones sexuales». Asimismo, en 1776, Stoll publicó la primera asociación entre artritis, conjuntivitis y uretritis secundaria a un cuadro diarreico y, posteriormente, en 1818, Brodie describió el síndrome en cinco pacientes<sup>2</sup>.

El síndrome de Reiter es conocido clásicamente por hallarse constituido por la tríada de conjuntivitis, uretritis y artritis. Sin embargo, como veremos en esta revisión, este síndrome es una entidad mucho más amplia y compleja que queda escasamente representada por su definición original.

La complejidad de diagnóstico de la artritis reactiva consiste en que únicamente un tercio de los pacientes presentan la tríada clásica<sup>3</sup>, y estos síntomas pueden aparecer años después de la presentación inicial. Debido a ello y a la falta de unos criterios claros y representativos de esta enfermedad, las cifras estadísticas de epidemiología, afectación de los distintos órganos y otros parámetros son muy variables de unos estudios a otros. Sin ir más lejos y como ejemplo representativo de esta variabilidad, en los libros de referencia en dermatología, tales como *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*<sup>4</sup> y *Dermatology*<sup>5</sup>, las cifras de

afectación cutánea varían desde un tercio de los casos en el primero hasta un 5 % en el segundo; es por esto que la idea que el clínico se hace de la enfermedad varía mucho según las fuentes consultadas por el mismo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad es más frecuente en varones jóvenes, aunque puede manifestarse en mujeres y niños. Presenta una incidencia anual de entre 0,6 y 3,1 casos por 100 000 habitantes, según estudios americanos<sup>6</sup>.

La ARe posentérica es igual de frecuente en hombres que en mujeres; sin embargo, la ARe posvenérea presenta una prevalencia de 9:1 en varones respecto a mujeres y puede darse en aproximadamente el 4 % de los pacientes que desarrollan una infección aguda por *Chlamydia trachomatis*, que es por tanto la principal causa de ARe<sup>7</sup>, si bien hasta en un 78 % de los casos la infección puede ser asintomática<sup>4</sup>. Debido a ello, la ausencia de sintomatología uretral precedente al cuadro no debe disminuir en el clínico la sospecha de esta enfermedad, si la tuviera.

La asociación entre ARe y VIH todavía no está clara<sup>3,8</sup>. Se postula que su incidencia está aumentada, pero no existen estudios bien controlados. Sin embargo, la opinión actual a este respecto es que en estos pacientes la enfermedad tiende a manifestarse de una forma más grave, progresiva y refractaria al tratamiento, e incluso parece que hay un aumento de aparición de la tríada clásica<sup>7</sup>. Puede, por lo tanto, que la causa de esta asociación sea la mayor aparición de la sintomatología típica y la duración prolongada de los síntomas, lo que agudizaría la sospecha del clínico, aumentando por tanto el número de casos diagnosticados.

## ETIOPATOGENIA

Las bacterias involucradas en la aparición de ARe son la *Chlamydia*, como principal representante de la ARe posinfección venérea, y la *Salmonella*,

*Shigella*, *Yersinia* y *Campylobacter*, como causas posentréricas. También se ha descrito asociación tras ingestiones de bacilo de Calmette-Guérin y con *Chlamydia pneumoniae*<sup>7</sup>.

Todas estas bacterias pertenecen al grupo de las gramnegativas y presentan en su membrana un componente de lipopolisacáridos.

Según diversos estudios realizados, es posible demostrar, en líquido o tejido sinovial, la presencia de bacterias metabólicamente activas (*Chlamydia*) o bien de su ADN (*Shigella*, *Yersinia* y *Campylobacter*) en pacientes con sintomatología de ARE, incluso años después de la infección inicial<sup>7</sup>.

A raíz de estos estudios, se postula que la enfermedad puede relacionarse con una alteración inicial del balance Th1-Th2, con niveles elevados de interleucina 10 y reducidos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>9</sup>, que puede favorecer el acantonamiento intracelular de las bacterias en las articulaciones y por lo tanto dar lugar a los síntomas.

Etiopatogénicamente, también se ha encontrado relación con los TLR (del inglés *toll-like receptors*) tipo 4, que reconocen lipopolisacáridos y se asocian también al desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal. Experimentos en ratones demuestran que la capacidad de eliminar la *C. trachomatis* del organismo se relaciona con una adecuada expresión de los TLR4 en neutrófilos<sup>7</sup>.

El HLA-B27 fue relacionado con la ARE de forma directa, pero actualmente se cree que la asociación encontrada es debida a que, en los casos de positividad a HLA-B27, la enfermedad se manifiesta de una forma más intensa y con tendencia a la cronicidad<sup>10</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología comienza entre 1 y 4 semanas tras la infección, pero en algunos pacientes ciertos síntomas pueden presentarse años después de la aparición del síntoma principal. Existen casos descritos de afectación cutánea hasta 12 años después de la aparición de la clínica articular, pero también se han recogido casos de inicio de la clínica cutánea de forma previa a la aparición de

sintomatología articular, por lo que en muchas ocasiones sería necesario un seguimiento a largo plazo o una revisión amplia de la historia clínica de los pacientes para llegar al diagnóstico<sup>3,8-10</sup>. Son estos factores los que una vez más contribuyen al infradiagnóstico de la ARE.

La ARE suele comenzar como una enfermedad aguda que, en la mitad de los casos, puede cronicarse. Por consenso, se considera enfermedad crónica cuando la duración de los síntomas supera los 6 meses.

En la fase aguda no es infrecuente encontrar síntomas constitucionales como fiebre o pérdida de peso.

La clínica de la enfermedad está constituida por las manifestaciones que se describen a continuación.

### Clínica urogenital

Puede aparecer uretritis/cervicitis hasta en un 90 % de los casos, ya sea por infección directa o tras infección entérica, que causa inflamación uretral por otros mecanismos. No obstante, como ya hemos referido previamente, la infección uretral puede ser asintomática hasta en el 78 % de los casos, por lo cual se recomienda realizar una toma de muestra uretral en cualquier paciente que no tenga un cuadro entérico previo claro.

### Clínica articular

La entesitis es probablemente el síntoma más frecuente, ya que hasta en el 40-60 % de los casos presenta dolor en el talón por inflamación del tendón de Aquiles.

La artropatía suele manifestarse como una oligoartropatía, con preferencia sobre las grandes articulaciones de miembros inferiores en la mayoría de los casos. También es frecuente la afectación de la columna lumbar o de las articulaciones sacroilíacas (un 49 % de los casos) (fig. 1), así como la dactilitis, con una prevalencia del 17 %.

Radiográficamente, en casos de artropatía crónica se han descrito lesiones osteolíticas y erosivas, e incluso dedos en copa y lápiz.



Figura 1. Sacroileítis.

### Clínica oftalmológica

El síntoma más frecuente es la conjuntivitis, que aparece aproximadamente en un 30-60 % de los casos y suele ser bilateral (fig. 2). En enfermedad crónica, la clínica más frecuente es la uveítis, aunque también se ha descrito queratitis, iritis y escleritis.



Figura 2. Conjuntivitis.

### Clínica mucocutánea

Los datos de afectación cutánea son muy variables según las series analizadas. Vamos a desglosar una por una las lesiones características de esta enfermedad.

La queratodermia blenorragica está presente en tan solo el 10 % de los casos. Se puede manifestar como placas hiperqueratósicas palmoplantares, mostrando en algunos casos pústulas (fig. 3). Las lesiones de queratodermia blenorragica pueden aparecer en el resto del cuerpo, incluido el cuero cabelludo, manifestándose de forma similar a una psoriasis con placas eritematodescarnativas, y en ocasiones como una psoriasis pustulosa. Se ha descrito fenómeno de Koebner en estas placas. Histológicamente, las lesiones se describen con superponibles a las de una psoriasis pustulosa.



Figura 3. Queratodermia.

La balanitis circinada es sin duda la manifestación más frecuente, ya que aparece hasta en un 50 % de los casos. Se caracteriza en el caso de varones no circuncidados por la presencia de vesículas que, al romperse, dejan erosiones no dolorosas serpiginosas bien delimitadas, que confluyen dibujando un patrón circinado, y forman arcos en el margen coronal (fig. 4). En el caso de varones circuncidados, estas erosiones tienden a aparecer cubiertas por una escamocostra, cuya apariencia recuerda a las lesiones de queratodermia



Figura 4. Balanitis circinada.



Figura 5. Onicopatía inespecífica.

blenorragica que pueden aparecer en cualquier otra región del cuerpo.

El equivalente femenino a la balanitis circinada es la vulvitis circinada, que se describe en la literatura de manera esporádica en apenas cuatro casos<sup>11-13</sup>, en principio llamada así por la similitud que presentan las lesiones a las que aparecen en varones. Sin embargo, uno de los casos de lesiones genitales en mujeres en el contexto de ARe fue descrito como lesiones eritematosas con úlceras lineales en el fondo de los pliegues, lesiones verrucosas periféricas y presencia de pústulas, cuadro que recuerda a las lesiones de una psoriasis invertida.

### Clínica ungueal

Los cambios en las uñas aparecen aproximadamente en un 20-30% de los casos. Comienza como eritema y tumefacción del pliegue ungueal y produce alteraciones similares a las de la psoriasis (fig. 5), con depresiones puntiformes, engrosamiento y opacificación de la lámina ungueal, onicolisis y pústulas periungueales, que pueden llevar al desprendimiento de la misma.

### Clínica oral

Las lesiones, en la mayoría no dolorosas, aparecen en un 9-40% de los casos y abarcan desde glo-



Figura 6. Lengua geográfica.

sitis, lengua geográfica (fig. 6) y úlceras orales hasta erosiones palatales.

### Clínica visceral

Aunque la afectación visceral es infrecuente en la ARe, se han descrito alteraciones similares a las de otras espondiloartropatías. A nivel cardíaco, lo más frecuente son las alteraciones de la conducción cardíaca, aunque también se ha descrito pericarditis e incluso insuficiencia aórtica en casos de enfermedad crónica.

Desde el punto de vista neurológico, se ha descrito mielopatía y secuelas neurológicas en algunos pacientes.

También se ha referido asociación con nefropatía por inmunoglobulina A.

Los pacientes con ARE secundario a infección entérica pueden desarrollar diarrea crónica, e incluso se han descrito cambios colonoscópicos similares a los de la enfermedad inflamatoria intestinal.

## PRONÓSTICO

Aproximadamente en la mitad de los pacientes, el cuadro se resuelve en menos de 6 meses. En el grupo restante, se indica que la enfermedad se cronifica; sin embargo, de estos pacientes, la mitad estarán libres de síntomas al cabo de un año. Es por ello que se postulaba que era un cuadro autolimitado; no obstante, gracias a la realización de estudios a largo plazo, ahora sabemos que el 83 % de los pacientes que habían sufrido ARE presentaban datos clínicos después de 6 años<sup>10</sup>, siendo los más frecuentes los síntomas articulares u oculares.

## TRATAMIENTO

En el caso de infección venérea por *Chlamydia*, se recomienda tratamiento de la fase aguda en monoterapia (azitromicina 1 g en unidosis).

Durante la fase crónica en individuos con historia de ARE secundario a infección por *Chlamydia*, diversos estudios muestran mejoría de la clínica a largo plazo en los pacientes que fueron trata-

## puntos clave

- Se prefiere el término «artritis reactiva» a «síndrome de Reiter».
- La mayoría de los pacientes no manifiestan en un inicio la tríada clásica de conjuntivitis, uretritis y artritis.
- La infección venérea inicial es en muchos casos asintomática.
- Los síntomas pueden aparecer separados muchos años unos de otros, por lo que una anamnesis exhaustiva puede resultar clave en el diagnóstico.
- A pesar de no formar parte de los criterios diagnósticos, las manifestaciones cutáneas, que son superponibles a un cuadro psoriasiforme, se presentan en más de un 50 % de los pacientes, siendo la más frecuente la balanitis circinada.
- Aunque el 75 % de los pacientes no presentan síntomas al año del inicio de la clínica, un 83 % presentará sintomatología a largo plazo.

dos con doble terapia anti-biótica durante un período de 9 meses (doxiciclina y rifampicina, o azitromicina y rifampicina), con disminución de la gravedad y recurrencia de los síntomas. Sin embargo, la monoterapia en estos casos ha demostrado una eficacia menor, puede que debido al hecho de que la bacteria se encuentra acantonada intracelularmente en el tejido sinovial, y por lo tanto se requiere de una terapia prolongada con combinación de antibióticos para su eliminación<sup>7</sup>.

A nivel articular, la primera elección de tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos<sup>3,7</sup>; si el tratamiento no fuera efectivo, por mal control de los síntomas o por cronificación de la enfermedad, la sulfasalazina es el

antirreumático modificador de la enfermedad de elección, ya que ha demostrado su eficacia en estudios prospectivos en comparación con placebo. A nivel práctico y por similitud con otras enfermedades reumáticas, se usa metotrexato, azatioprina, ciclosporina, anti-TNF- $\alpha$  y etretinato. Sin embargo, estos fármacos no han sido propiamente testados con estudios clínicos bien diseñados.

Para el tratamiento de la clínica cutánea, se utilizan principalmente corticoides tópicos; si la hiperqueratosis es muy significativa, se puede asociar ácido salicílico, y también se ha descrito el uso de derivados de la vitamina D<sup>3</sup> e inhibidores de la calcineurina<sup>14</sup>.

Si la extensión o gravedad de las lesiones lo requiere, se puede utilizar metotrexato, etretina-

to o ciclosporina<sup>6</sup>. Asimismo, al igual que con la psoriasis pustulosa, se han descrito casos de éxito terapéutico mediante la adsorción aféresis granulocito monocito<sup>15</sup>.

De una manera práctica, podemos decir que el tratamiento de la enfermedad es equiparable al de una psoriasis, ya que a nivel cutáneo la clínica que presenta es equiparable a esta enfermedad, ya sea en su forma pustulosa o no.

De hecho, el principal problema a la hora de realizar el diagnóstico de ARe consiste precisamente en descartar otras enfermedades de manera categórica, ya que los síntomas presentados pueden ser los mismos que en una psoriasis o en una enfermedad inflamatoria intestinal. Hay que recordar que la infección venérea inicial en muchos casos es asintomática, y que además la aparición de los síntomas pueden espaciarse durante muchos años.

El American College of Rheumatology propone como criterios diagnósticos los descritos en 1981 por Willkens *et al.*<sup>16</sup>, quien determina para el diagnóstico de ARe la presencia de un episodio de artritis de más de 1 mes de duración asociado a uretritis o cervicitis, o bien un episodio de artritis, uretritis y conjuntivitis. Con los datos expuestos en esta revisión, no cabe duda de que estos criterios son insuficientes y poco representativos, al olvidar por ejemplo la clínica cutánea. Es por ello que desde entonces han aparecido hasta siete propuestas diferentes de criterios diagnósticos<sup>2</sup>.

Es cierto que todavía no se conocen bien las vías inmunológicas alteradas en psoriasis cutánea y articular, enfermedad inflamatoria intestinal u otras entesopatías que comparten síntomas clínicos. Es posible que una mayor comprensión de las mismas nos haga concluir que patologías como la ARe son solo otra forma más de manifestación

de estas alteraciones con un antecedente epidemiológico claro de infección entérica o venérea.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Lu DW, Katz KA. Declining use of the eponym «Reiter's syndrome» in the medical literature, 1998-2003. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):720-3.
2. Iglesias A, Restrepo JF, Valle RR. Historia del síndrome de Stoll-Brodie-Fiessinger-Leroy (síndrome de Reiter) y artritis reactiva. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;11(1):62-74.
3. Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(1):113-21.
4. Carter JD. Reactive arthritis. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 8.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2012. p. 243-52.
5. Van de Kerkhof P, Schalkwijk J. Psoriasis. En: Bologna JL, Lorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2.ª ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. 115-36.
6. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1689.
7. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(4):827-47.
8. Altman EM, Centeno LV, Mahal M, Bielory L. AIDS associated Reiter's syndrome. *Ann Allergy.* 1994;72(4):307-16.
9. Yin Z, Braun J, Neure L, Wu P, Liu L, Eggens U, et al. Crucial role of interleukin-10/interleukin 12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1788-97.
10. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis.* 2003;71(3):198-200.
11. Lotery HE, Galask RP, Stone MS, Sontheimer RD. Ulcerative vulvitis in atypical Reiter's syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):613-6.
12. Thambar IV, Dunlop R, Thin RN, Huskisson EC. Circinate vulvitis in Reiter's syndrome. *Br J Vener Dis.* 1977;53(4):260-2.
13. Daunt SO, Kotowski KE, O'Reilly AP, Richardson AT. Ulcerative vulvitis in Reiter's syndrome. A case report. *Br J Vener Dis.* 1982;58(6):405-7.
14. Herrera-Esparza R, Medina F, Avalos-Díaz E. Tacrolimus therapy for circinate balanitis associated with reactive arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(8):377-9.
15. Yoshifuku A, Oyama K, Ibusuki A, Kawasaki M, Sakanoue M, Matsushita S, et al. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis as an effective treatment for Reiter disease. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(3):241-4.
16. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, Calin A, Fisher L, Ford DK, et al. Reiter's syndrome: evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum* 1981;24:844-9.