Reaktywne zapalenie stawów i rumień guzowaty po zakażeniach układu pokarmowego wywołanych pałeczkami *Yersinia enterocolitica* i *Yersinia pseudotuberculosis*

Reactive arthritis and erythema nodosum after gastrointestinal infections caused by *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*

Waldemar Rastawicki

Zakład Bakteriologii i Zwalczania Skażeń Biologicznych, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Po przebytych zakażeniach układu pokarmowego pałeczkami *Y. enterocolitica* i *Y. pseudotuberculosis* u niektórych chorych może dojść do wystąpienia reaktywnego zapalenia stawów i rumienia guzowatego. W etiopatogenezie tych autoimmunologicznych powikłań, oprócz czynników zakaźnych, odrywają rolę także czynniki genetyczne, płeć czy wiek osób chorych. W badaniu etiologii reaktywnego zapalenia stawów i rumienia guzowatego po przebytych zakażeniach przewodu pokarmowego przydatne jest poszukiwanie w surowicy osób chorych swoistych przeciwciał dla wybranych patogenów jelitowych, w tym dla antygenów pałeczek *Yersinia*.

Słowa kluczowe: *Reaktywne zapalenie stawów, rumień guzowaty, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis*

ABSTRACT

After gastrointestinal infection with *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis*, some patients may experience reactive arthritis and erythema nodosum. In the etiopathogenesis of these autoimmune complications, in addition to infectious agents, genetic factors, gender and age of the patients also play a role. In the study of the etiology of reactive arthritis and erythema nodosum after gastrointestinal infection, it is useful to investigate in the serum of patients specific antibodies for selected intestinal pathogens, including *Yersinia* antigens.

Key words: *reactive arthritis, erythema nodosum, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis*

WSTĘP

Y. enterocolitica i *Y. pseudotuberculosis* są Gram-ujemnymi, pleomorficznymi pałeczkami należącymi do rodziny *Enterobacteriaceae*, wywołującymi u ludzi jersiniozę. Do zakażenia człowieka dochodzi najczęściej w wyniku spożycia pokarmu lub wody pierwotnie lub wtórnie zanieczyszczonej tymi drobnoustrojami. Uważa się, że do zakażenia człowieka drogą pokarmową konieczna jest dawka 10^9 żywych drobnoustrojów (1, 4). Po przedostaniu się do układu pokarmowego człowieka, pałeczki *Yersinia* muszą gwałtownie przystosować się przede wszystkim do odmiennych warunków fizycznych, takich jak temperatura, ciśnienie osmotyczne czy pH. Warstwa śluzu, która otacza komórki bakteryjne zaraz po wniknięciu do przewodu pokarmowego umożliwia im przystosowanie się do wyższej temperatury, natomiast zdolność syntezy przez pałeczki *Yersinia* enzymu ureazy, rozkładającego mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla, powoduje alkalizację środowiska w bezpośrednim otoczeniu bakterii (4). Pałeczki *Yersinia* następnie przylegają do komórek M pokrywających powierzchnię kępek Payera nabłonka błony śluzowej jelita. W zależności od stanu odporności gospodarza oraz zjadliwości szczepu, bakterie mogą powodować zmiany zapalne jelit z owrzodzeniami błony śluzowej, bądź przedostawać się drogą naczyń chłonnych do węzłów chłonnych krezki powodując ich stan zapalny, który sprzyja przedostaniu się tych drobnoustrojów do układu krwionośnego i wywołaniu sepsy (20).

Jersinioza przebiega najczęściej jako zapalenie jelit i żołądka bądź zapalenie węzłów chłonnych krezki jelitowej. Dodatkowo, drobnoustroje te mogą wywołać różnorodne przewlekłe powikłania układowe, do których należą między innymi reaktywne zapalenie stawów oraz rumień guzowaty (1, 4, 11, 12, 15)

REAKTYWE ZAPALENIE STAWÓW

O znaczeniu pałeczek z rodzaju *Yersinia* w wywoływaniu reaktywnych zapaleń stawów (ReA) u ludzi może świadczyć duża liczba publikacji dotyczących tego problemu ukazujących się co roku na świecie. Drobnoustroje te, obok takich patogenów jak *Salmonella*, *Shigella* *Chlamydia trachomatis* czy *Campylobacter jejuni* uważane są za czynniki najczęściej odpowiedzialne za wywoływanie spondyloartropatii. Z innych, rzadziej występujących zakaźnych czynników mogących wywołać reaktywne zapalenie stawów wymienia się *Clostridium difficile*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium sp.*, *Mycoplasma sp.* czy też niektóre wirusy (2, 3, 6, 7, 13, 22, 23, 24).

Do tej pory nie jest poznany dokładny mechanizm powstawania zmian zapalnych w stawach w przebiegu zakażenia pałeczkami *Yersinia*. Uważa się, że lipopolisacharydy obecne w tych drobnoustrojach, będące silnymi immunogenami, wykazują podobieństwo budowy antygenowej z epitopami antygeny HLA-B27. Wykazano, że antygen HLA-B27 występuje zaledwie u kilku procent osób zdrowych w populacji ogólnej oraz nawet u 80% hospitalizowanych chorych z reaktywnym zapaleniem stawów wywołanych infekcjami przewodu pokarmowego. Według niektórych autorów, obecność tego antygeny może zwiększyć ryzyko ReA aż 50-krotnie. Z tego względu, badanie obecności antygeny HLA-B27 może być pomocne w diagnostyce ReA (2, 3, 22, 23).

Reaktywne zapalenie stawów zwykle występuje po 1–4 tygodniach od zakażenia układu pokarmowego pałeczkami *Yersinia*. Obraz kliniczny charakteryzuje się zazwyczaj ostrym początkiem choroby, zapaleniem kilku stawów, głównie kończyn dolnych (kolanowych i skokowych), czasami mogą być zajęte stawy nadgarstkowe lub międzypaliczkowe rąk i stóp. Objawom tym towarzyszy podwyższona ciepłota ciała. Mogą wystąpić bóle okolicy krzyżowo-lędźwiowej. Zmiany radiologiczne na ogół nie występują. Po przebytych ReA mogą utrzymywać się bóle w stawach uprzednio zmienionych. Średni czas trwania zapalenia stawów wynosi 4–5 miesięcy. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (zzsk) rozwija się w niewielkim odsetku przypadków (2, 3, 6, 7, 13, 14, 22, 23, 24)

Reaktywne zapalenie stawów nie ogranicza się wyłącznie do objawów ze strony stawów ale jest chorobą ogólnoustrojową i może dotyczyć różnych układów i narządów (2, 3, 7, 11, 13, 22):

- objawy ze strony układu ruchu: bóle stawów, zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgien, zapalenie ścięgien i pochewek ścięgien, zapalenie kości.
- objawy ze strony skóry i błon śluzowych: zmiany łuszczycopodobne, złuszczone zapalenie skóry, krostkowe zmiany na dłoniach i stopach, zmiany dystroficzne na paznokciach, zmiany erozyjne i zapalne w obrębie śluzówki jamy ustnej
- objawy ze strony układu moczowo-płciowego: zmiany nadżerkowe na żołądki, jałowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie prostaty, zapalenie szyjki macicy, zapalenie jajowodów i jajników
- objawy ze strony narządu wzroku: zapalenie spojówek, zapalenie nadtwardówki, zapalenie twardówki, nadżerki na rogówce, zapalenie tęczówki
- inne: zapalenie jelit, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie nerek.

Powikłania po przebytej jersiniozie dotyczą przeważnie osób dorosłych, częściej kobiet niż mężczyzn. Określane są jako spondyloartropatie seronegatywne, ze względu na brak w surowicy czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Zasadniczą cechą odczynowych zapaleń stawów jest brak drobnoustrojów pochodzących z tych drobnoustrojów w płynie stawowym oraz nieskuteczność antybiotykoterapii (3, 18, 28, 29).

Zgodnie z ustaleniami przedstawionymi przez European Spondyloarthropathy Study Group stany zapalne stawów aby mogły być zaliczone do seronegatywnych spondyloartropatii muszą spełniać szereg kryteriów diagnostycznych, do których należy, między innymi, ostra biegunka na miesiąc przed zapaleniem stawów i zapalna choroba jelit. W przebiegu niektórych reaktywnych zapaleń stawów proces zapalny jelit często subkliniczny utrzymuje się przez cały czas trwania choroby. Dane ze Skandynawii mówią o tym, że pałeczki *Yersinia enterocolitica* są przyczyną 10-30% wszystkich przypadków reaktywnego zapalenia stawów (15).

RUMIEŃ GUZOWATY

Rumień guzowaty (erythema nodosum) to niejednolity etiologicznie zespół chorobowy będący klinicznym wariantem zapalenia tkanki podskórnej. Podobnie jak reaktywne zapalenie stawów może zostać wywołany przez szereg różnych czynników, takich jak infekcje bakteryjne, wirusowe, pasożytnicze czy grzybicze, choroby układowe tkanki łącznej, nieswoiste zapalenia jelit, choroby nowotworowe, niektóre leki czy ciąża. Do jednych

z najczęstszych czynników zakaźnych należą paciorkowce, cytomegalowirusy i wirusy Epsteina-Barr oraz pałeczki jelitowe, w tym pałeczki z rodzaju *Yersinia*. Przyjmuje się, że zmiany skórne, bądź też zmiany tkanki łącznej występujące w związku z zakażeniem pałeczkami *Y. enterocolitica* stanowią około 20% przypadków wszystkich rumieni. Około 5% rumieni wielopostaciowych wywołanych jest przez *Y. enterocolitica* (5, 16, 17, 20).

W powstawaniu rumienia guzowatego istotna jest rola procesu zapalnego toczącego się w całym organizmie i aktywacji wielu mediatorów zapalnych, które przyczyniają się do powstawania nietypowych objawów. Pod względem histologicznym rumień guzowaty jest wynikiem wystąpienia miejscowego odczynu zapalnego, spowodowanego martwicą tkanki tłuszczowej lub stanem zapalnym w obrębie jej przegród łącznotkankowych, bez objęcia naczyń krwionośnych. Charakterystyczną cechą rumienia jest występowanie w biopsji tkankowym skupisk histiocyty, tzw. ziarniniaków Mieschera (21).

Istnieją predyspozycje genetyczne do pojawiania się rumienia guzowatego. Nie mniej jednak schorzenie to występuje znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn (nawet ponad sześciokrotnie częściej u osób w wieku 30-40 lat). Zauważono również sezonowość występowania zmian z przewagą w okresie wiosenno-jesiennym, co może być związane ze wzrostem zachorowań w tym czasie na niektóre infekcje. U dzieci rumień występuje z taką samą częstością u obu płci, lecz znacznie rzadziej niż u dorosłych (5, 16, 17).

Zmiany kliniczne w przebiegu rumienia guzowatego pojawiają się dość nagle, w postaci symetrycznych, początkowo tkliwych oraz ucieplonych guzków o średnicy od jednego do kilkunastu centymetrów. Zazwyczaj występują one symetrycznie na przednich powierzchniach podudzi, poniżej stawów kolanowych, bardzo rzadko obejmując swoim zasięgiem tułów, ramiona, czy twarz. Zmiany na podudziach początkowo są barwy żywo-czerwonej, później brunatnozielone, a w końcu stają się żółtawe i znikają w ciągu kilku tygodni (5). Przed wystąpieniem zmian na podudziach mogą pojawiać się objawy ogólne, takie jak gorączka lub stan podgorączkowy, bóle stawów i mięśni, złe samopoczucie, zmęczenie, nudności, wymioty i biegunka. U większości osób z rumieniem guzowatym występuje zapalenie stawów skokowych z ich obrzękiem i bólem (5, 16, 17).

SEROLOGICZNA DIAGNOSTYKA REAKTYWNEGO ZAPALENIA STAWÓW I RUMIENIA GUZOWATEGO PO INFEKCJI PAŁECZKAMI *YERSINIA*

Poprawne ustalenie rozpoznania reaktywnego zapalenia stawów oraz rumienia guzowatego po przebytych zakażeniu przewodu pokarmowego wymaga wykonania szeregu badań diagnostycznych w tym również o charakterze mikrobiologicznym. Wystąpienie typowego obrazu klinicznego trzeba bowiem powiązać z przebytych lub aktualnym zakażeniem oraz wyizolowaniem i zidentyfikowaniem drobnoustroju. Trzeba mieć jednak na uwadze, że w przewlekłych postaciach chorobowych rzadko kiedy udaje się wyizolować czynnik zakaźny klasycznymi metodami bakteriologicznymi. Z tego względu szczególnie przydatne do badania etiologii choroby jest poszukiwanie odczynem immunoenzymatycznym ELISA w surowicy osób chorych swoistych przeciwciał dla wybranych patogenów. W przypadku podejrzenia jersiniozy można poszukiwać przeciwciał w poszczególnych klasach immunoglobulin zarówno dla antygenów lipopolisacharydowych, uzyskanych z pałeczek *Y. enterocolitica* jak i *Y. pseudotuberculosis* należących do poszczególnych serotypów, jak i dla białek wydzielniczych Yop (9, 10, 19, 20)

W zakażeniu pałeczkami z rodzaju *Yersinia*, przebiegającymi z powikłaniami zapalnymi stawów bądź rumienia guzowatego, mogą pojawiać się przeciwciała dla antygenów bakteryjnych w klasie IgA, IgG i IgM lub tylko IgA. Poziom wykrywanych przeciwciał dla tych antygenów może być różny. W przypadku krótkotrwałych, łagodnych postaci jelitowych jako pierwsze produkowane są przeciwciała klasy IgM i IgA. Poziom tych przeciwciał w przebiegu zakażenia nie powikłanego zapaleniem stawów zazwyczaj opada w ciągu kilku tygodni. Natomiast w przypadku jersiniozy przebiegającej ze stanami zapalnymi stawów, przede wszystkim produkowane są przeciwciała należące do klasy IgA, które utrzymują się na diagnostycznie wysokim poziomie jeszcze przez wiele miesięcy lub nawet lat po przebyciu zakażenia. Tak więc można przyjąć, że utrzymywanie się u osób chorych wysokiego poziomu przeciwciał klasy IgA znacznie dłużej niż przeciwciał klasy IgM, a czasami nawet klasy IgG, może wskazywać na postać jersiniozy przebiegającej z zapaleniem stawów (8, 19, 20, 27). Trzeba mieć jednak na uwadze, że w niektórych przypadkach reaktywnego zapalenia stawów po przebytej jersiniozie przeciwciała klasy IgM wykrywane są w surowicy jeszcze przez wiele miesięcy (Rycina 1).

Oprócz odczynu ELISA do serologicznej diagnostyki jersiniozy powikłanej zapaleniem stawów czy też rumieniem guzowatym wykorzystywany jest również odczyn western-immunobloting. Test ten pozwala na połączenie analizy profilu białek z serologicznym potwierdzeniem występowania w badanej próbce surowicy lub płynu stawowego swoistych przeciwciał dla poszczególnych frakcji białkowych. W przypadku jersiniozy szczególnie istotne jest stwierdzenie obecności w próbce surowicy przeciwciał dla białka Yop D, oraz w drugiej kolejności, dla białek Yop M, Yop H, V-AG, Yop E (20, 25, 26).

Kinetykę odpowiedzi humoralnej w przebiegu jersiniozy powikłanej zapaleniem stawów oraz rumieniem guzowatym można prześledzić na przykładzie wyników uzyskanych podczas badania próbek surowicy uzyskanych od 28-letniej kobiety (20). Pierwsza próbka surowicy została uzyskana w 20 dniu od wystąpienia pierwszych objawów biegunki i bólów brzucha. W próbce tej wykryto bardzo wysoki poziom przeciwciał dla somatycznego antygeny *Y. pseudotuberculosis* I jak i wysoki poziom przeciwciał dla białek wydzielniczych Yop. Charakterystyczny, wyższy poziom przeciwciał dla LPS niż dla białek w próbce surowicy uzyskanej we wczesnym okresie choroby wynika z faktu, że białka wydzielnicze Yop wytwarzane są dopiero po przedostaniu się pałeczek *Yersinia* do organizmu, co wpływa na opóźnienie odpowiedzi immunologicznej. Z tego względu trzeba pamiętać, że w przypadku użycia komercyjnych testów ELISA wykorzystujących jako antygen wyłącznie białka Yop, często zachodzi potrzeba badania drugiej próbki surowicy, uzyskanej po kolejnych 10-14 dniach trwania choroby. W drugiej próbce surowicy, uzyskanej od pacjentki 9 dni później, stwierdzono nieznaczny spadek poziomu przeciwciał klasy IgA, IgG i IgM dla somatycznego antygeny *Y. pseudotuberculosis* I i gwałtowny wzrost poziomu przeciwciał, we wszystkich klasach immunoglobulin, dla białek wydzielniczych Yop. W kolejnych próbkach surowicy uzyskiwanych aż do 735 dnia od wystąpienia objawów klinicznych obserwowano już konsekwentny spadek poziomu przeciwciał dla obydwu grup preparatów antygenowych. Przeciwciała klasy IgM w mianie diagnostycznie znamionym dla somatycznego antygeny wykrywano jeszcze w 6 kolejnej próbce surowicy, uzyskanej w 195 dniu a przeciwciała klasy IgA i IgG w 7 próbce, uzyskanej w 368 dniu od wystąpienia objawów klinicznych. Przeciwciała dla białek wydzielniczych Yop, w mianie diagnostycznie znamionym, wykrywano w surowicy pacjentki jeszcze

dłużej, immunoglobuliny klasy M w 7 próbce, natomiast immunoglobuliny A i G w 8 próbce, uzyskanej w 453 dniu od wystąpienia objawów klinicznych. W próbkach surowicy uzyskanej od tej pacjentki stwierdzono również przeciwciała dla białek wydzielniczych Yop odczynem western-immunoblotting (Ryciny 1-2).

Rycina 1. Dynamika przeciwciał dla somatycznych antygenów *Y. pseudotuberculosis* I i białek wydzielniczych Yop w przebiegu jersiniozy u 28-letniej pacjentki z objawami rumienia guzowatego i reaktywnego zapalenia stawów (20).

Rycina 2. Wynik reakcji w odczynie western-immunoblotting (Virotech Eco-Line) wydzielniczych białek Yop z surowicą cut-off (pasek nr 1, 4 i 7), z surowicą osoby klinicznie zdrowej (pasek nr 2, 5 i 8) oraz z surowicą osoby z jersiniozą z objawami reaktywnego zapalenia stawów i rumienia guzowatego (pasek nr 3, 6, 9). Prążek YopDD - białko YopD w wyższym stężeniu, wskazujące na przebyte zakażenie pałeczkami *Yersinia* w przeszłości (20).

LECZENIE

Leczenie reaktywnego zapalenia stawów i rumienia guzowatego po przebytej jersiniozie układu pokarmowego oparte jest na stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz łagodzeniu dolegliwości bólowych. Dobre rezultaty przynosi stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, np. sulfasalazyny. Jest to lek z wyboru w leczeniu zapalnych chorób jelit przebiegających z objawami zajęcia stawów obwodowych oraz wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i immunomodulujące (3). Stosowanie antybiotykoterapii ma sens jedynie w przypadkach, gdy mamy do czynienia z aktualną infekcją pałeczkami z rodzaju *Yersinia*.

PIŚMIENNICTWO

1. Aleksic S, Bockemühl J. *Yersinia* and other *Enterobacteriaceae*. W : Manual of clinical microbiology. Red. Murray P.R. American Society for Microbiology, New York 1999; 483-91.
2. Biernat-Kaluża E. Reaktywne zapalenie stawów jako interdyscyplinarny problem medyczny. *Acta Clinica* 2001; 1: 222-30.
3. Biernat-Kaluża E. Farmakoterapia reaktywnego zapalenia stawów. *Acta Clinica* 2002; 2: 151-8.
4. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clinic Microbiol Rev* 1997; 10: 257-6.
5. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia* 2016; 54: 79-82.
6. García-Kutzbach A, Chacón-Súchitel J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clin Rheum* 2018; 37: 869-74
7. Garwolińska H. Reaktywne zapalenie stawów – diagnostyka i obraz kliniczny. *Alergia Astma Immunologia* 1999; 4: 114-5.
8. Granfors K, Viljanen M, Tiilikainen A, Toivanen A. Persistence of IgM, IgG, and IgA antibodies to *Yersinia* in *Yersinia* Arthritis. *J Infect Dis* 1980; 141: 424-9.
9. Granfors k, Lahesmaa-Rantala R, Stahlberg T, Toivanen A. Comparison of bacteria with and without plasmid-encoded proteins as antigens for measurement of immunoglobulin M, G and A antibodies to *Yersinia enterocolitica* by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Mikrobiol* 1989; 27: 583-5.
10. Heesemann J, Eggers C, Schröder J. Serological diagnosis of yersiniosis by immunoblot technique using virulence associated antigen of enteropathogenic yersiniae. *Contrib Microbiol Immunol* 1987; 9: 285-9.
11. Heijden IM, Res PC, Wilbrink B, Leow A i inni. *Yersinia enterocolitica*: a cause of chronic polyarthritis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 831-7.
12. Kapperud G, Slome SB. *Yersinia enterocolitica* infections. W: Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control. Red. Evans AS, Brachman PS, Plenum Medical Book Company, New York and London, 1988, 859-70.
13. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. *Pol Arch Med Wew* 2009; 119: 1-2.

14. Lahesmaa-Rantala R, Granfors K, Kekomaki R, Toivanen A. Circulating *Yersinia* specific immune complexes after acute yersiniosis: a follow up study of patients with and without reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 121-6.
15. Leirisalo-Repo M. *Yersinia* arthritis. Acute clinical picture and long-term prognosis. *Contrib Microbiol Immunol* 1987; 9: 145-54.
16. Potempa-Jeziorowska M, Sedlaczek K, Jonczyk P, Kucharzewski M. Rumień guzowaty – jeden objaw, wiele przyczyn? *Pediatr Med Rodz* 2018; 14: 381–5.
17. Potempa-Jeziorowska M, Sedlaczek K, Jonczyk P i inni. Rumień guzowaty – kręta droga do rozpoznania przyczyny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2018, 12: 234-1.
18. Rastawicki W, Jagielski M, Gierczyński R i inni: Udział pałeczek z rodzaju *Salmonella* i *Yersinia* w patogenezie zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem spondyloartropatii i reumatoidalnego zapalenia stawów. I. Występowanie pałeczek z rodzaju *Salmonella* i *Yersinia*, fragmentów ich genów, lipopolisacharydów oraz antygenu ECA w płynie stawowym bądź we krwi osób z zapaleniem stawów. *Med Dośw Mikrobiol* 2005; 57: 131-42.
19. Rastawicki W, Jagielski M, Gierczyński R i inni. Udział pałeczek z rodzaju *Salmonella* i *Yersinia* w patogenezie zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem spondyloartropatii i reumatoidalnego zapalenia stawów. II. Występowanie przeciwciał dla pałeczek z rodzaju *Salmonella* i *Yersinia* w surowicy i płynie stawowym osób z zapaleniem stawów. *Med Dośw Mikrobiol* 2005; 57: 143-51.
20. Rastawicki W. Humoralna odpowiedź na wybrane antygeny pałeczek *Yersinia enterocolitica* i *Yersinia pseudotuberculosis* w przebiegu jersiniozy u ludzi. Rozprawa habilitacyjna, Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2006
21. Sánchez Yus E, Sanz Vico MD, de Diego V. Miescher's radial granuloma. A characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol.* 1989; 11: 434-442.
22. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimm Rev* 2014; 13: 546-9.
23. Schmitt SK. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin N Am* 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.002>
24. Sieper J, Braun J, Laitko S i inni. Reactive arthritis associated bacteria as the etiology of undifferentiated oligoarthritis. *Z Rheumatol* 1993; 52: 19-27.
25. Stahlberg TH, Granfors K, Toivanen A. Immunoblot analysis of human IgM, IgG and IgA responses to plasmid-encoded antigens of *Yersinia enterocolitica* serovar O3. *J Med Microbiol* 1987; 24: 157-63.
26. Stahlberg T, Heeseman J, Granfors k, Toivanen A. Immunoblot analysis of IgM, IgG and IgA responses to plasmid encoded released proteins of *Yersinia enterocolitica* in patients with or without yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 577-81.
27. Thomson GT, Alfa M, Orr K i inni. Serologic testing for reactive arthritis. *Clin Invest Med.* 1994; 17: 212-7.
28. Van der Heijden IM, Wilbrink B, Vije AE i inni. Detection of bacterial DNA in serial synovial samples obtained during antibiotic treatment from patients with septic arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2198-203.

29. *Wilbrink B, van der Heijden IM, Schouls LM i inni.* Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using PCR with universal 16S ribosomal RNA primers. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 535-43.

Otrzymano: 8 I 2020 r.

Adres Autora: 00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
-Państwowy Zakład Higieny w Warszawie