



Retke respiratorne infekcije kao uzročnici reaktivnog artritisa

Rare Respiratory Infections as Causes of Reactive Arthritis

Saša Janjić¹, Ana Đokić¹, Milena Đokić², Ana Marković¹, Anđela Peruničić¹,
Tatjana Dimić¹, Mirjana Zlatković Švenda^{1,3,4}, Slavica Pavlov Dolijanović^{1,3}

¹Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

²Centar za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

³Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

⁴Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

ORCID iDs: Saša Janjić
Ana Đokić
Milena Đokić
Ana Marković
Anđela Peruničić
Tatjana Dimić
Mirjana Zlatković Švenda
Slavica Pavlov Dolijanović

N/A
 <https://orcid.org/0009-0007-9937-0739>
 <https://orcid.org/0009-0009-2410-3366>
 <https://orcid.org/0009-0004-9828-1839>
 <https://orcid.org/0009-0009-4645-6074>
 <https://orcid.org/0009-0002-5969-3676>
 <https://orcid.org/0000-0002-7123-140X>
 <https://orcid.org/0009-0005-5683-2193>

Apstrakt

Reaktivni artritis (ReA) predstavlja imunski posredovan, aseptičan artritis koji može da nastane u periodu od 3 dana do 6 nedelja nakon bilo koje ekstra-artikularne infekcije. Iako je najčešće precipitiran gastrointestinalnom ili genitourinarnom infekcijom, nakon pandemije SARS-CoV-2 sve veći značaj u nastanku ovog oboljenja se pridaje i respiratornim uzročnicima. Zbog toga, cilj ovog preglednog rada je da prikaže savremena saznanja o retkim respiratornim uzročnicima ReA, sa osvrtom na njihov klinički značaj i dijagnostičko-terapijske implikacije. Sprovedeno je sistematsko pretraživanje relevantne naučne literature, koristeći *Medline* bazu podataka, sa posebnim osvrtom na period od 2020. do 2025. godine, sa ciljem identifikacije i analize slučajeva ReA nastalih u kontekstu respiratorne infekcije, izazvane prvenstveno retkim respiratornim uzročnicima. U okviru analize, uključeni su pojedinačni prikazi slučajeva, originalni naučni radovi i pregledni članci. Najčešće identifikovani respiratorni uzročnici bili su: SARS-CoV-2, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Parvovirus-B19* i *Mycoplasma pneumoniae*, sa varijabilnim vremenskim intervalom između infekcije i pojave artritisa (od nekoliko dana do više nedelja). Redi respiratorni uzročnici bili su: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Rothia mucilaginosa*, *Haemophilus influenzae* i *Mycobacterium tuberculosis*. Klinička slika ReA izazvanog ovim patogenima nije se značajno razlikovala od one uobičajene etiologije, ali su zapažene razlike u dužini trajanja simptoma i odgovoru na terapiju. U većini slučajeva, artritis je bio oligoartikularan, asimetričan i praćen sistemskim znacima upale. Terapijski pristupi uključivali su nesteroidne antiinflamatorne lekove, kortikosteroide, kao i u pojedinim slučajevima, antibiotike i imunosupresive. ReA izazvan retkim respiratornim patogenima predstavlja dijagnostički izazov, jer iako su ovi uzročnici ređe identifikovani, njihova uloga u etiopatogenezi ReA zahteva dodatnu pažnju, s obzirom na potencijalno atipičan

Abstract

Reactive arthritis (ReA) is an immune-mediated, aseptic arthritis that may develop within a period ranging from 3 days to 6 weeks following any extra-articular infection. Although it is most commonly precipitated by gastrointestinal or genitourinary infections, in the aftermath of the SARS-CoV-2 pandemic, increasing attention has been directed toward the role of respiratory pathogens in the development of this condition. Accordingly, the aim of this review is to present current knowledge regarding rare respiratory pathogens associated with ReA, with particular emphasis on their clinical relevance and diagnostic and therapeutic implications. A systematic search of the relevant scientific literature was conducted using the Medline database, with a particular focus on the period from 2020 to 2025, in order to identify and analyze cases of ReA occurring in the context of respiratory infections, primarily those caused by rare respiratory pathogens. The analysis included individual case reports, original research articles, and review papers documenting the occurrence of ReA following respiratory infections. The most frequently identified respiratory pathogens were SARS-CoV-2, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Parvovirus B19, and *Mycoplasma pneumoniae*, with a variable time interval between infection and the onset of arthritis (ranging from several days to several weeks). Less common respiratory pathogens included *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Rothia mucilaginosa*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycobacterium tuberculosis*. The clinical presentation of ReA associated with these pathogens did not differ substantially from that of typical etiologies; however, differences were observed in symptom duration and therapeutic response. In most cases, arthritis was oligoarticular, asymmetric, and accompanied by systemic signs of inflammation. Therapeutic approaches included nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and, in selected cases, antibiotics and immunosuppressive agents. ReA triggered by rare respiratory pathogens represents a diagnostic challenge. Although these pathogens are less frequently identified, their role



tok bolesti i potrebu za individualizovanim terapijskim pristupom. Ograničen broj dostupnih prikaza slučajeva i druge naučne literature ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima i standardizacijom dijagnostičkih kriterijuma u ovom domenu.

Ključne reči: reaktivni artritis, retki respiratorni patogeni, postinfektivni artritis

Uvod

Reaktivni artritis (ReA) predstavlja imunski posredovan, aseptičan artritis koji može da nastane nakon bilo koje ekstra-artikularne infekcije (najčešće urogenitalne i gastrointestinalne) (1, 2). Svrstava se u grupu spodiloartritisa, a klinički se najčešće prezentuje monoartritisom ili oligoartritisom velikih zglobova koji se javljaju u rasponu od 3 dana do 6 nedelja nakon infekcije (3, 4).

Pored opisane kliničke prezentacije zahvatanja zglobova u vidu mono ili oligoartritisa, klinička slika ReA može uključivati i druge nalaze karakteristične za periferne spondiloartritise kao što su: sakroiliitis, uveitis, daktilitis, entezitis, HLA-B27 pozitivnost ili pozitivnu porodičnu anamnezu o postojanju spondilopatijskih, psorijaze ili uveitisa (2,5–7). Većina ReA se završi potpunim izlečenjem u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko meseci. Međutim, određeni procenat prelazi u hronični artritis (7, 8).

Nakon pandemije SARS-CoV-2 sve veći značaj u nastanku ovog oboljenja se pridaje i respiratornim uzročnicima (2). Artritis nakon respiratorne infekcije predstavlja posebno zanimljivo pitanje, naročito u pogledu toga da li su delovi pojedinih mikroorganizama koji ga izazivaju zaista prisutni u zglobovima i dovoljno očuvani da dovedu do oboljenja. Zbog toga, cilj ovog preglednog rada je da prikaže savremena saznanja o retkim respiratornim uzročnicima reaktivnog artritisa, sa osvrtom na njihov klinički značaj i dijagnostičko-terapijske implikacije.

Sprovedeno je sistematsko pretraživanje relevantne naučne literature, koristeći Medline bazu, sa posebnim osvrtom na period od 2020. do 2025. godine, sa ciljem identifikacije i analize slučajeva ReA nastalih u kontekstu respiratorne infekcije, izazvane prvenstveno retkim respiratornim uzročnicima. U okviru analize, uključeni su pojedinačni prikazi slučajeva, originalni naučni radovi i pregledni članci koji su dokumentovali pojavu ReA nakon preležane respiratorne infekcije. Pretraživanjem pojma *reactive arthritis* na internet stranici PubMed, dobijeno je ukupno 19293 rezultata. Dodavanjem pojma *infectious agents* u polje za pretraživanje, uz korišćenje operatora AND, rezultati pretrage su suženi na 480 rezultata. Dodatnim filtriranjem pronađenih referenci u odnosu na datum

in the etiopathogenesis of ReA warrants additional attention, given the potential for an atypical disease course and the need for individualized therapeutic strategies. The limited number of available case reports and other scientific publications highlights the need for further research and for the standardization of diagnostic criteria in this field.

Keywords: reactive arthritis, rare respiratory pathogens post-infectious arthritis

publikovanja (5 godina) dobijeno je 93 rezultata. Detaljnim čitanjem literature identifikovano je oko 50 radova koji obuhvataju sledeće respiratorne uzročnike: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rothia mucilaginosa*, *Chlamydia* (*Chlamydia*) *pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Parvovirus B19* i SARS-CoV-2.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae je gram-negativni, inkapsulirani diplokok, poznat respiratorni patogen i čest uzročnik invazivnih infekcija, uključujući najčešće pneumoniju, meningitis i otitis (9, 10). Međutim, njegova uloga kao okidača ReA slabo je dokumentovana i smatra se izuzetno retkom u poređenju sa klasičnim gastrointestinalnim i urogenitalnim patogenima. Dostupni podaci u literaturi uglavnom potiču iz pojedinačnih prikaza slučajeva, što ukazuje da pneumokokne infekcije mogu, u određenim okolnostima, izazvati aberantni postinfektivni imunološki odgovor koji zahvata zglobove (11).

U radu *Norrito* i saradnika opisan je imunokompetentan pacijent, starosti 68 godina, kod koga se, nakon akutne infekcije *S. pneumoniae*, razvila klinička slika monoartritisa desnog skočnog zgloba.

Međutim, primarna klinička prezentacija uključivala je zahvatanje centralnog nervnog sistema u vidu longitudinalnog transferalnog mijelitisa, febrilnost i akutnu urinarnu retenciju. Molekularna analiza (*polymerase chain reaction* – PCR) cerebrospinalne tečnosti bila je pozitivna na *Streptococcus pneumoniae*. Pacijent je lečen intravenskom antimikrobnom terapijom i kortikosteroidima, uz delimično neurološko poboljšanje. Dve nedelje kasnije došlo je do razvoja akutnog monoartritisa sa pojavom febrilnosti (38,5°C), bola u desnom skočnom zglobovima, otoka, eritema i ograničene pokretljivosti zgloba. Opsežna imunološka obrada, kao i hemokulture bile su uredne, bez dokaza drugih infektivnih ili autoimunskih okidača. Standardne radiografije nisu ukazale na erozivne ili druge strukturne promene u zglobovima. Analiza sinovijalne tečnosti, dobijene punkcijom zahvaćenog zgloba, pokazala je inflamatorni, ali sterilni nalaz, bez prisustva kristala, sa negativnim bakteriološkim kul-

turama i direktnim preparatom bojenim po Gramu, što je u kombinaciji sa kliničkim tokom i isključenjem drugih uzroka podržalo dijagnozu ReA. Zglobni simptomi su se povukli nakon primene prednizona (0.5 mg/kg/dan tokom 21 dana). Pacijent je uključen u strukturirani rehabilitacioni program, tokom kojeg je u narednim nedeljama zabeleženo postepeno poboljšanje motorne funkcije, bez recidiva tokom praćenja, što je u skladu sa imunološki posredovanom prirodom bolesti (12).

Autori rada ističu da *S. pneumoniae*, iako nije klasično povezan sa ReA, može delovati kao imunološki okidač putem mehanizama molekularne mimikrije, unakrsne reaktivnosti ili stvaranja imunskih kompleksa, slično drugim bakterijskim patogenima poznatim u patogenezi reaktivnog artritisa (13). Značajno je da je pacijent bio HLA-B27 negativan, što dodatno potvrđuje da se pneumokok-indukovani ReA može javiti i van tipičnog genetskog okvira spondiloartritisa (14).

Ovaj slučaj dodatno proširuje spektar respiratornih patogena sposobnih da indukuju reaktivni artritis i naglašava potrebu da se *Streptococcus pneumoniae* razmotri kao potencijalni, iako redak, etiološki faktor ReA, posebno u situacijama kada artritis nastaje nakon dokumentovane pneumokokne infekcije bez dokaza o septičnom zahvatanju zgloba (12).

Poststreptokokni reaktivni artritis (PSRA)

Poststreptokokni reaktivni artritis (PSRA) povezuje se sa prethodnom infekcijom izazvanom *Streptococcus pyogenes* (grupa A, β -hemolitički streptokok). Diferencijacija između PSRA i akutne reumatske groznice može biti izazovna. Iz tog razloga, Aviles i saradnici, u retrospektivnoj studiji, klasifikovali su pacijente kao obolele od PSRA, ukoliko su ispunjavali sledeće kriterijume: (1) prisustvo akutnog, sterilnog artritisa nakon prethodne streptokokne infekcije na udaljenom mestu, (2) pozitivan bris ždrele ili povišene vrednosti antistreptokoknih antitela i (3) odsustvo Jonesovih kriterijuma koji bi potvrdili akutnu reumatsku groznicu (15, 16). Deighton je dodatno razlikovao PSRA od akutne reumatske groznice na osnovu nekoliko osobenosti: kraća latentna faza (oko 10 dana naspram 21 dana kod reumatske groznice), produžen ili recidivirajući artritis u poređenju sa migratornim artritism reumatske groznice koji spontano regredira u roku od tri nedelje, te slaba reakcija na terapiju aspirinom, dok je kod reumatske groznice odgovor obično dramatičan (17). Ipak, kliničke manifestacije PSRA mogu varirati, a dijagnoza se postavlja i u slučajevima kada se ne ispune sve navedene karakteristike (18).

Poststreptokokni reaktivni artritis najčešće se javlja u aditivnom ili nemigratornom obliku, sa predominacijom zahvatanja zglobova donjih ekstremiteta. Zglobna zahvaćenost je tipično asimetrična, a najčešće uključuje kolena i skočne zglobove, dok mogu biti zahvaćeni i ručni zglobovi, laktovi, kukovi, ra-

mena i mali zglobovi šaka i stopala. Klinička slika je obično oligoartikularna ili poliartikularna, ali se može javiti i monoartikularni oblik, što neretko dovodi do pogrešne sumnje na septični artritis. Zanimljivo je da je zabeležen značajan broj slučajeva artralgijskog bez vidljivog otoka zglobova, a simptomi koje pacijenti opisuju često prevazilaze nalaze na fizikalnom pregledu. Jutarnja ukočenost je čest prateći simptom. Prosečno trajanje artritisa iznosi oko dva meseca. Antibiotička terapija, iako ključna za eradikaciju streptokokne infekcije, ne menja tok artritisa (16, 18).

Odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) uglavnom je slab, iako postoje pojedinačni izveštaji o povoljnom kliničkom efektu. Kortikosteroidi su u određenim slučajevima doveli do poboljšanja simptoma. Ipak, u poređenju sa reumatskom groznicom, terapijski odgovor na aspirin i NSAIL je znatno manje izražen, a simptomi se najčešće produžavaju preko tri nedelje, što je gornja granica trajanja artritisa kod akutne reumatske groznice (15, 16).

Ekstraartikularne manifestacije PSRA uključuju: uveitis, livedo reticularis, prolazni hepatitis, eritema multiforme, eritema nodozum, poliarteritis nodoza, vaskulitis, glomerulonefritis, različite kožne osipe i febrilnost. Takođe, opisani su slučajevi tenosinovitisa šaka (16). Diferencijalna dijagnoza je široka i obuhvata sistemske bolesti vezivnog tkiva, juvenilni idiopatski artritis, Stillovu bolest u odraslom dobu, spondiloartropatije, septični artritis, maligne bolesti i bakterijski endokarditis. Ispravna dijagnostika se zasniva na pažljivoj anamnezi, fizikalnom pregledu, laboratorijskim nalazima, kliničkom toku i odgovoru na terapiju (16).

Poncetova bolest (tuberkulozni reaktivni artritis)

Tuberkuloza predstavlja značajan javno-zdravstveni problem i odgovorna je za značajan morbiditet i mortalitet, naročito u zemljama u razvoju. Iako je plućna tuberkuloza najčešći oblik bolesti, ona može imati i ekstrapulmonalne manifestacije, zahvatajući različite organe i sisteme, uključujući limfadenitis, pleuritis, enteritis, meningitis, peritonitis, spondilitis i artritis (19–20). Pored toga, tuberkuloza može dovesti i do artritisa posredstvom imunološki posredovanih mehanizama, bez direktne invazije u zglob. Ovaj klinički entitet poznat je kao Poncetova bolest (21, 22).

S obzirom na retkost i nedovoljnu prepoznatost ovog oboljenja, ono se neretko nedovoljno dijagnostikuje. Još uvek nije jasno definisan ni optimalan terapijski pristup. Najčešća klinička prezentacija bolesti je oligoartritis ili poliarteritis, dok tuberkulozni artritis tipično zahvata samo jedan zglob (monoartritis) (20, 21). Poncetova bolest se često manifestuje na malim zglobovima šaka, ali mogu biti zahvaćeni i metakarpofalangealni zglobovi, kolena, ručni i skočni zglobovi. Takođe je često udružena sa ekstrapulmonalnim oblicima tuberkuloze, naročito limfadenitisom (21, 22).

Tradicionalno, Poncetova bolest je opisivana kao artritis koji nastaje u akutnoj fazi tuberkuloze i povlači se nakon sprovedene antituberkulozne terapije, bez destrukcije zglobova. Međutim, kasniji izveštaji ukazuju da bolest može nastati i nakon započinjanja, pa čak i nakon završetka antituberkulozne terapije (20–23).

Iako su pojedini autori predložili dijagnostičke kriterijume, postavljanje dijagnoze ostaje izazov, budući da ne postoje specifični nalazi karakteristični za ovu bolest. Ključno je razlikovati Poncetovu bolest od drugih entiteta, pre svega od tuberkuloznog artritisa i reumatskih oboljenja (22, 23). Sinovijalna biopsija je visoko osetljiva metoda za isključivanje tuberkuloznog artritisa, ali treba je primenjivati oprezno zbog mogućeg razvoja fistule. Pored toga, analiza razmaza i kultura sinovijalne tečnosti predstavljaju važne korake u diferencijalnoj dijagnostici (20).

Patofiziologija bolesti još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Činjenica da se Poncetova bolest može razviti i nakon započinjanja antituberkulozne terapije govori u prilog imunološki posredovanim mehanizmima (23). Poznato je, na primer, da imunoterapija BCG vakcinom kod karcinoma bešike može izazvati poliartritis kao neželjeni efekat. U eksperimentalnim modelima na životinjama, injekcija toplotno inaktivisanog *Mycobacterium tuberculosis* izazivala je artritis, sinovitis, periostitis i tendinitis, što podržava teoriju o imunološkoj preosetljivosti (24). Pretpostavlja se da molekulska mimikrija i unakrsna reaktivnost između antigena mikobakterije i komponenti ljudske hrskavice igraju značajnu ulogu u nastanku bolesti. Takođe, prisustvo HLA-B27 antigena povezuje se sa većom učestalošću razvoja ovog sindroma (25).

Optimalna terapija Poncetove bolesti još uvek nije jasno definisana. U pojedinim slučajevima povlači se samo uz primenu NSAID i nastavak antituberkulozne terapije. U literaturi se navode i pozitivna iskustva sa primenom kortikosteroida i metotreksata, iako nije jasno utvrđena optimalna doza kortikosteroida. Takođe je važno napomenuti da rifampicin može smanjiti njihovu efikasnost. Postoje i izveštaji o uspešnoj primeni biološke terapije, poput adalimumaba, kod pacijenata refraktornih na NSAID i niske doze prednizolona (20, 25).

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae predstavlja čest respiratorni patogen, ali ekstrapulmonalne komplikacije mogu zahvatiti različite organske sisteme uključujući kardiovaskularni, kožu, digestivni, hematološki, mišićno-skeletni, nervni i urogenitalni system (26). Smatra se da se one razvijaju kroz tri osnovna patofiziološka mehanizma: (1) direktan, kada prisustvo bakterije na mestu inflamacije podstiče lokalno oslobađanje citokina; (2) indirektan, kada bakterija pokreće autoimunski odgovor i stvaranje imunskih kompleksa,

iako nije prisutna na mestu zapaljenja i (3) vaskularni, gde ključnu ulogu imaju tromboza ili vaskulitis (27).

Prvi korak u imunološkom odgovoru jeste sposobnost mikoplazme da se veže za ćelije pomoću adhezina sličnih strukturama domaćina, što može dovesti do stvaranja autoantitela. Ipak, nije potpuno jasno da li mikoplazme deluju samo kao kofaktori, da li izazivaju sekundarnu infekciju ili su češće prisutne kod osoba sa oslabljenim imunskim sistemom, posebno kod pacijenata sa artritismom. U literaturi su opisani slučajevi povezanosti reaktivnog artritisa i akutne infekcije *M. pneumoniae*, naročito kod dece. Posebno je važno naglasiti da se u tim slučajevima artritis često ispoljava kao septični artritis, uz veću učestalost kod imunokompromitovanih bolesnika (26–29).

Međutim, *Pilianidis* i sar. objavili su slučaj tridesetogodišnjeg, imunokompetentnog pacijenta, HLA-B27 pozitivnog, koji je imao akutnu infekciju *Mycoplasma pneumoniae*, komplikovanu reaktivnim artritismom i asimetričnom proksimalnom miopatijom, sa progresijom u hronični spondiloarthritis. Ovaj prethodno zdrav muškarac javio se u hitnu službu sa febrilnošću, bolom u grlu, progresivnom obostranom slabošću donjih ekstremiteta i asimetričnim oligoartritismom. Dijagnoza je postavljena na osnovu pozitivnog PCR testa za *Mycoplasma pneumoniae* (krv i cerebrospinalna tečnost), kao i nalaza magnetne rezonance koji su ukazivali na sakroilitis. Infekcija je uspešno lečena 14-dnevnim protokolom doksiciklina, nakon čega je pacijent otpušten bez neuroloških simptoma. Artritis je tretiran naproksenom i kortikosteroidima, uz inicijalno poboljšanje, ali kasnije sa progresijom u hronični spondiloarthritis. Ovaj slučaj ukazuje na to da se ekstrapulmonalne manifestacije *Mycoplasma pneumoniae* mogu razviti i u potpunom odsustvu respiratornih simptoma (26). Generalno, kod artritisa povezanog sa *Mycoplasma pneumoniae* infekcijom, simptomi se povlače u periodu od jednog meseca do najviše godinu dana nakon adekvatnog lečenja (26). Međutim, kod prikazanog pacijenta, bolest je evoluirala u hronični oblik, ali je uz terapiju TNF inhibitorom (adalimumab) postignuta zadovoljavajuća kontrola simptoma i normalizacija inflamatornih parametara.

Ovaj slučaj pokazuje da dijagnoza neuobičajenih komplikacija povezanih sa *M. pneumoniae* infekcijom, uključujući i ReA, zahteva visok stepen kliničke sumnje i obimnu dijagnostičku obradu. Postavljanje dijagnoze može biti otežano, s obzirom na to da se koriste različite metode: direktni PCR testovi, serologija i kultura uzoraka (27). Kao što je prethodno pomenuto, nukleinske kiseline ovog organizma identifikovane su PCR metodom u uzorcima krvi i u cerebrospinalnoj tečnosti, što sugeriše da je organizam ili njegovi delovi verovatno prisutan i u zahvaćenom zglobu.

Rothia mucilaginosa

Rothia mucilaginosa poznata i kao *Stomatococcus mucilaginosus* ili *Micrococcus pneumoniae*, predstavlja Gram-pozitivni koku koja je deo normalne mikrobiote orofarinksa i gornjeg respiratornog trakta, a kod zdravih osoba se smatra nepatogenom bakterijom. U jednom prikazu slučaja, kod 79-godišnjeg muškarca sa dijabetesom, koji se mesec dana žalio na bolove u predelu ramena i kukova, inicijalno je postavljena sumnja na reumatsku polimijalgiju. Scintigrafija galijumom-67 pokazala je izraženo nakupljanje u tetivnim pripojima oko ramena i kukova obostrano, što je tipičan nalaz za polimijalgiju reumatiku. Međutim, dvostruko ponovljena faringealna bakterijska kultura bila je pozitivna na *Rothia mucilaginosa* osetljivu na ampicilin. Nakon sprovođenja terapije ampicilinom u dozi od 750 mg/dan tokom tri meseca došlo je do potpunog povlačenja simptoma, bez relapsa tokom jednogodišnjeg praćenja, što je potvrdilo dijagnozu reaktivnog artritisa (ReA). Ovaj neuobičajen slučaj ukazuje da i retki mikroorganizmi mogu izazvati ReA kod osoba sklonih infekcijama, poput pacijenata sa dijabetesom, te da kliničari treba da budu oprezni kako bi izbegli pogrešnu dijagnozu seronegativnih reumatskih bolesti, kao što je polimijalgija reumatika (30).

Chlamydomphila pneumoniae

Respiratorni mikroorganizam *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae*, čest uzročnik bakterijskih infekcija širom sveta, danas je takođe široko prihvaćen kao uzročnik ReA. Većina pacijenata inficiranih sa *C. pneumoniae* nema simptome, a tok respiratorne bolesti je obično relativno blag (31, 32). Međutim, ReA izazvan ovim patogenom javlja se ređe nego onaj koji izaziva *C. trachomatis* (5). Kao i u studijama ReA izazvanog *C. trachomatis*, identifikovano je prisustvo organizma unutar zgloba zahvaćenog artritismom nastalog nakon plućne infekcije *C. pneumoniae*, a ustanovljeno je i prisustvo informacionih RNK (iRNK) za brojne proinflamatorne medijatore. Organizam je bio održiv i metabolički aktivan unutar zgloba, slično kao i kod *C. trachomatis*. Dakle, mehanizmi koji izazivaju zapaljenje i patogenezu zglobova u kontekstu infekcije sa *C. pneumoniae* poklapaju se sa onima koji su karakteristični za *C. trachomatis* (31, 32).

Neisseria meningitidis

Meningokokne infekcije predstavljaju ozbiljan zdravstveni problem, povezan sa visokim stopama oboljevanja i smrtnosti. *Neisseria meningitidis* obuhvata 13 serogrupa, pri čemu su serogrupe A, B, C, Y i W135 najčešći uzročnici invazivnih oblika bolesti. Rasprostranjenost pojedinih serogrupa varira u zavisnosti od geografske regije i starosne grupe obolelih. Učestalost artritisa kao komplikacije akutne meningokokne bolesti kod odraslih kreće se od

4% do 50%, dok kod dece iznosi oko 13% (33–35). *Neisseria meningitidis* može biti povezana sa različitim kliničkim oblicima artritisa. Primarni septični meningokokni artritis (PSMA) se može javiti izolovano ili u okviru primarnog meningitisa, odnosno bakterijemije. Uz adekvatnu antibiotsku terapiju, potpuni oporavak je u većini slučajeva očekivan ishod. Ipak, u pojedinim situacijama može doći do razvoja postinfektivnog artritisa u prethodno zahvaćenom zglobu. Ovaj drugi oblik predstavlja imunološki posredovani artritis, koji se može razviti kao kasna komplikacija meningokokne infekcije (34, 36).

PSMA može nastati kao posledica akutne meningokokcemije, sa meningitisom ili bez njega, ili u okviru hronične meningokokcemije. U akutnoj formi, klinička slika najčešće odgovara poliartritisu. Primarni septični artritis karakteriše izolacija bakterije iz sinovijalne tečnosti, bez znakova meningitisa ili drugih kliničkih manifestacija meningokokcemije. Ovaj akutni piogeni oblik artritisa pretežno pogađa muškarce, u oko 50% slučajeva prethodi mu infekcija gornjih disajnih puteva. U većini slučajeva javlja se monoarthritis, sa dominantnim zahvatanjem kolena (34, 36).

Za razliku od PSMA, artritis u sklopu meningokokne bolesti često se ispoljava u obliku imunološki posredovanog artritisa, sa sterilnim izlivima u velikim zglobovima, najčešće praćen poliartritisom i febrilnošću. Početak artritisa obično nastupa u intervalu od 1 do 12 dana nakon inicijalne bolesti (36).

U radu *Bhavnagri* i sar. prikazan je slučaj pacijenta kod koga se, nakon perioda bez simptoma, razvio ponovljeni sterilni artritis nakon preležanog PSMA (36). Prikazani slučaj je značajan jer pokazuje kombinaciju karakteristika septičnog i imunološki posredovanog artritisa, što se retko opisuje kod jednog istog pacijenta. Iako su simptomi poput infekcije gornjih disajnih puteva, osipa i pozitivne kulture iz zgloba ukazivali na septični artritis, ponovna pojava artritisa tokom antibiotske terapije, više uzastopnih sterilnih punkcija zglobova, kao i brz odgovor na terapiju kortikosteroidima, govorili su u prilog imunološki posredovanog artritisa. Dodatno, asimetričan obrazac artritisa i prisustvo entezitisa tipične su odlike ReA. Kod pacijenata sa hroničnim ReA izolovana je i DNK *N. meningitidis* serogrupa B iz sinovijalne tečnosti, što bi moglo biti prediktor za perzistirajući inflamatorni sinovitis (36).

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae je gram-negativni kokobacil koji obično uzrokuje respiratorne infekcije, ali može izazvati i sistemske bolesti poput meningitisa, bakterijemije i sepse. Iako je vakcinacija značajno smanjila učestalost invazivnih bolesti izazvanih inkapsuliranim oblicima, sojevi koji ne poseduju kapsulu i dalje predstavljaju rizik, posebno kod imunokompromitovanih pacijenata (37). Dok je septični artritis dobro dokumentovan u kontekstu *H.*

influenzae infekcija, incidenca reaktivnog artritisa izazvanog ovim patogenom nije dovoljno istražena. Pojedine studije ukazuju na mogućnost da *H. influenzae* može izazvati reaktivni artritis, iako je ovo stanje retko i često neprepoznato (38, 39).

Chohan i sar. prikazali su slučaj 47-godišnjeg prethodno zdravog muškarca sa naglo nastalim teškim poliartritisom (kolena, skočni, temporomandibularni i metakarpofalangealni zglobovi), povišenom temperaturom i simptomima sličnim gripu. Hemokulture bile su pozitivne na *Haemophilus influenzae*, pa je uvedena ciljana antibiotska terapija. Međutim, zbog brzog razvoja asimetričnih artričnih tegoba i sistemskih simptoma posumnjalo se i na reaktivni artritis. Kako je febrilnost perzistirala, a simptomi u levom kolenu se pogoršavali, učinjena je artroskopija koja je pokazala sinovitis, a kultura zglobne tečnosti je ostala sterilna. Tada su uvedeni kortikosteroidi u terapiju, što je dovelo do poboljšanja. Međutim, nakon nekoliko dana PCR analizom sinovijalne tečnosti potvrđen je *Haemophilus influenzae*, nakon čega su kortikosteroidi ukinuti, a nastavljeno sa artroskopskim ispiranjem i ciljanom antibiotskom terapijom. Ipak, uporni bolovi u više zglobova su se održavali zbog čega je postavljena sumnja na istovremenu prisutnost reaktivnog artritisa, što je potvrđeno tokom praćenja pacijenta (39).

Patofiziološki mehanizam je verovatno započeo infekcijom gornjih disajnih puteva izazvanom bakterijom *Haemophilus influenzae*, nakon čega je došlo do hematogenog širenja i razvoja septičnog artritisa levog kolena. Istovremeno, moglo je doći i do zahvatanja više zglobova – ili putem imunološki posredovane reakcije (reaktivni artritis), ili putem septičnog širenja (septični poliartritis), pri čemu se prva mogućnost čini verovatnijom (40). Definitivna potvrda dijagnoze bila je otežana jer aspiracija dodatnih zglobova nije bila moguća, a kontinuirana primena antibiotika verovatno je sprečila značajniji porast bakterija u kulturama. Ipak, antibiotska terapija bila je od presudne važnosti kako bi se sprečilo trajno oštećenje zglobova usled sepse. Kortikosteroidna terapija je mogla doprineti ublažavanju simptoma reaktivnog artritisa tokom hospitalizacije, ali je teorijski mogla i pogoršati septični artritis levog kolena (39, 40)

Ovaj slučaj naglašava dijagnostičke izazove u razlikovanju septičnog i reaktivnog artritisa, naročito u atipičnim situacijama poput infekcije izazvane *H. influenzae*. Istovremeno prisustvo oba oblika artritisa dodatno komplikuje terapijski pristup, jer lečenje jednog entiteta (kortikosteroidima) može pogoršati drugi, a rano uvođenje antibiotika bilo je presudno za sprečavanje ozbiljnih posledica sepse i oštećenja zgloba (39, 40).

Parvovirus B19

Parvovirus B19 pripada grupi DNK virusa koji sadrže jednolančanu DNK. Virus je široko rasprostranjen, a najveći broj slučajeva ostaje asimptomatski. Međutim,

infekcija ovim virusom može se manifestovati širokim spektrom kliničkih manifestacija, uključujući erythema infectiosum, aplastičnu anemiju i artritis (41). Akutna simptomatska parvovirus B19 infekcija je udružena sa pojavom povišenih koncentracija raznih proinflamatornih citokina, a virusna DNK je detektovana u sinovijalnoj tečnosti inflamiranih zglobova. Nastanak artritisa je udružen sa nastankom specifičnih Parvovirus B19 specifičnih antitela, što govori u prilog tome da imunski kompleksi mogu da budu uključeni u patofiziološki mehanizam parvovirusnog artritisa (42).

Prijavljene učestalosti javljanja artritisa u Parvovirus B19 infekciji variraju od 8% kod dece do čak 50–80% kod odraslih (43, 44). Kod dece se klinička slika manifestuje oligoartritisom velikih zglobova, obično kolena, dok kod odraslih simptomi podsećaju na reumatoidni artritis sa simetričnim zahvatanjem malih zglobova šake (metakarpofalangealni i proksimalni interfalangealni zglobovi) i ručnih zglobova (41,45). Kod ovih pacijenata može doći do tranzitorne pojave seropozitivnosti za reumatoidni faktor, antinuklearna antitela i različitih ekstraktabilnih nuklearnih antigena (ENA). Simptomi artritisa se obično brzo povlače, ali nekad mogu da perzistiraju mesecima. Pacijenti obično imaju dobar odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lekove, ali su u literaturi prijavljeni i teži slučajevi sa perzistentnom viremijom koji zahtevaju intravensku primenu imunoglobulina (46).

Post-COVID-19 reaktivni artritis

Sa pojavom pandemije SARS-CoV-2, opisano je više slučajeva akutnog artritisa nakon ove virusne infekcije, koji su klasifikovani kao ReA. Post-COVID-19 ReA najčešće ima fenotip sličan reumatoidnom artritisu, sa zahvatanjem ručnih i skočnih zglobova, kao i sitnih zglobova šaka i stopala (2). Međutim, prijavljeni su i slučajevi sa afekcijom aksijalnog skeleta, ali i klasična mono ili oligoartikularna prezentacija ReA sa zahvatanjem velikih zglobova donjih ekstremiteta. U literaturi je prijavljen i slučaj izolovanog monoartritisa metakarpofalangealnog zgloba (47–50).

U poređenju sa klasičnim ReA koji se najčešće javlja u životnoj dobi od 15 do 40 godina, za post-COVID-19 ReA primećeno je da se javlja kako u pedijatrijskoj, tako i u populaciji starijih pacijenata (2). Artritis se uglavnom javlja od nekoliko dana do 21 dan nakon infekcije i pojave simptoma COVID-19. Zglobna zahvaćenost je uglavnom oligoartikularna, što je tipično za ReA. Takođe su opisani entezitis Ahilove tetive i psorijaziformne lezije, konzistentne sa spondiloartritisom (47–51). Kod jednog HLA-B27 pozitivnog pacijenta registrovana je i vanzglobna manifestacija u vidu palpabilne purpore potkoljenice (52). Analiza sinovijalne tečnosti metodom RT-PCR na SARS-CoV-2, sprovedena u dva slučaja, bila je negativna, kao i virusne kulture (2). Međutim, klinički značaj ovih nalaza i dalje je nepoznat, što

ukazuje na nedovoljno razjašnjen aspekt dijagnostike ReA povezanog sa SARS-CoV-2 (2).

U jednom slučaju artritis se spontano povukao 27. dana bolesti. Kod ostalih pacijenata lečenje je sprovedeno primenom NSAIL i intraartikularnih injekcija kortikosteroida. Važno je istaći da su tokom hospitalizacije zbog COVID-19 prijavljena i četiri slučaja akutnog artritisa, ali svi su se pokazali kao napadi izazvani kristalnim artropatijama (giht i kalcijum-pirofosfatna bolest). Stoga je tokom pandemije SARS-CoV-2 bilo od ključnog značaja analizirati svaku epizodu akutnog artritisa polarizacionom mikroskopijom, budući da su akutne bolesti, uključujući i infekcije, poznati faktori rizika za nastanak napada gihta i pseudogihta (53).

Prijavljeni su retki slučajevi ReA nakon iRNK vakcina protiv SARS-CoV-2 (npr. serija 17 pacijenata sa obostranim artritismom skočnih zglobova), ali je apsolutni rizik nizak i koristi vakcinacije ostale su daleko veće od rizika. Diferencirati postinfektivni od

postvakcinalnog artritisa je važno epidemiološki, ali terapijski pristup je sličan (54).

Zaključak

Reaktivni artritis nakon infekcija retkim respiratornim patogenima predstavlja dijagnostički izazov zbog različitih kliničkih manifestacija, stepena aktivnosti bolesti, kao i geografskih i genetičkih razlika koje dijagnozu često čine otežanom. Uprkos ograničenom broju dostupnih studija, ovi retki uzročnici zaslužuju pažnju kliničara, posebno u eri post-pandemijskog doba, kada su respiratorne infekcije sve češće prepoznate kao mogući inicijatori autoimunskih procesa. Potrebna su dalja prospektivna istraživanja, standardizacija dijagnostičkih kriterijuma i veća svest o ovoj potencijalnoj etiologiji, čija je učestalost potcenjena, kako bi se omogućila pravovremena dijagnoza i adekvatan terapijski pristup pacijentima sa ReA.

Literatura

- Jubber A, Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. *J R Coll Physicians Edinb* 2021;51(3):288–97.
- Bekarysova D, Yessirkepov M, Zimba O, Gasparyan AY, Ahmed S. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol* 2022;41(6):1641–52.
- Abraham P, Marin G, Filleron A, Michon AL, Marchandin H, Godreuil S, et al. Evaluation of post-infectious inflammatory reactions in a retrospective study of 3 common invasive bacterial infections in pediatrics. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(38):e30506.
- Märker-Hermann E. Reaktive Arthritis – eine vergessene Erkrankung? [Reactive arthritis - a disease almost forgotten?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2020;145(24):1786–90.
- Zeidler H, Hudson AP. Reactive Arthritis Update: Spotlight on New and Rare Infectious Agents Implicated as Pathogens. *Curr Rheumatol Rep* 2021;23(7):53.
- António Santos C, Trigueiros F, Machado Leite I. Reactive Arthritis. *Eur J Case Rep Intern Med* 2025;12(5):005350.
- Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive Arthritis: Update. *Curr Clin Microbiol Rep* 2020;7(4):124–32.
- Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(4):827–47.
- van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1693–702.
- Muthukumar N, Rajagopal V, Dhandapani S. Pneumococcal spinal infections: rare presentations and diagnostic pitfalls. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6:395–8.
- Verma AS, Dwarika D. Reactive arthritis developing after pneumococcal conjunctivitis: a case report. *J Med Case Rep* 2007;1:2.
- Norrito RL, Mastrilli S, Fiorello F, Taormina G, Di Giorgi L, Ruggirello GMA, et al. When fever strikes twice: a case report of *Streptococcus pneumoniae* myelitis with delayed-onset reactive arthritis. *Infect Dis Rep* 2025;17(6):147.
- Pathak H, Marshall T. Post-streptococcal reactive arthritis: where are we now? *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2016215676.
- Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:348–69.
- Aviles RJ, Ramakrishna G, Mohr DN, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in adults: a case series. *Mayo Clin Proc* 2000;75:144.
- Logan D, McKee PJ. Poststreptococcal reactive arthritis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2006;96(4):362–6.
- Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Ann Rheum Dis* 1993;52:475.
- Chun C, Kingsbury DJ. Poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic challenges. *Perm J* 2019;23:18.304.
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016;387:1211–26.
- Higashiguchi M, Matsumoto T, Kitamura T, Nakajima T, Nishioka K, Kimura H, et al. Poncet's Disease (Reactive Arthritis Associated with Tuberculosis). *Intern Med* 2022;61(21):3245–9.
- Stumpf MAM, Kffuri Filho JM, Lichtenstein A. Poncet's disease: a reactive arthritis secondary to pulmonary tuberculosis. *Clin Rheumatol* 2022;41(5):1615–6.
- Rueda JC, Crepy MF, Mantilla RD. Clinical features of Poncet's disease. From the description of 198 cases found in the literature. *Clin Rheumatol* 2013;32:929–35.
- Abdulaziz S, Almoallim H, Ibrahim A, et al. Poncet's disease (reactive arthritis associated with tuberculosis): retrospective case series and review of literature. *Clin Rheumatol* 2012;31:1521–8.
- Singh YP, Roy D, Jois B, Shetti M. Reactive arthritis following treatment with intravesical *Bacillus Calmette-Guérin* for papillary carcinoma of bladder. *BMJ Case Rep* 2022;15(4):e249208.
- Endo Y, Kawashiri SY, Koga T, et al. Reactive arthritis induced by active extra-articular tuberculosis: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18008.
- Pilianidis G, Tsinari A, Pandis D, Tsolakidou H, Petridis N. Chronic seronegative spondyloarthropathy following acute *Mycoplasma pneumoniae* infection in a human leukocyte antigen B27-positive patient: a case report. *J Med Case Rep* 2020;14(1):155.
- Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res* 2018;10(7):535–44.
- Blasco Patiño F, Pérez Maestu R, López de Letona JM. Mecanismos de enfermedad en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Manifestaciones clínicas y complicaciones [Mechanisms of disease in *Mycoplasma pneumoniae* infection.

- Clinical manifestations and complications]. *Rev Clin Esp* 2004;204(7):365–8.
29. Poddighe D, Abdulkhakimova D, Dossybayeva K, Mukusheva Z, Assylbekova M, Rakhimzhanova M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Seroprevalence and Total IgE Levels in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Immunol Res* 2021;2021:6596596.
 30. Horino T, Inotani S, Matsumoto T, Ichii O, Terada Y. Reactive arthritis caused by *Rothia mucilaginosa* in an elderly diabetic patient. *J Clin Rheumatol* 2019;26:e303–4.
 31. Ma Y, Sun J, Che G, Cheng H. Systematic Infection of *Chlamydia Pneumoniae*. *Clin Lab* 2022;68(8):10.7754/Clin.Lab.2021.210908.
 32. Qureshi AM, Tariq S, Javed N, Sheikh AB. One Joint Aspirate: Three Diagnoses. *Cureus* 2021;13(9):e17714.
 33. Goedvolk CA, Von Rosenstiel IA, Bos AP. Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. *Arch Dis Child* 2003;88:927–30.
 34. Schaad UB. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis* 1980;2:880–8.
 35. Dillon M, Nourse C, Dowling F, Deasy P, Butler B. Primary meningococcal arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:331–2.
 36. Bhavnagri S, Steele N, Massasso D, Benn R, Youssef P, Bleasel J. Meningococcal-associated arthritis: infection versus immune-mediated. *Intern Med J* 2008;38(1):71–3.
 37. Wen S, Feng D, Chen D, Yang L, Xu Z. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infect Genet Evol* 2020;80:104205.
 38. Desarden R, Caloia R. Polyarticular Septic Arthritis Caused by *Haemophilus Influenzae* in an Asplenic Patient: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2025;9(1):78–81.
 39. Chohan A, Qureshi M, Huda M, et al. An unusual case of *Haemophilus influenzae* associated polyarthritis: diagnostic and therapeutic challenges in concurrent septic and reactive arthritis. *Cureus* 2024;16(11):e73194.
 40. Sanders B, Abdulfatah M, Aljuaid M, Tawhari I. Polyarticular septic arthritis due to non-typeable *Haemophilus influenzae* with concomitant new-onset acute gouty arthritis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619864990.
 41. Kareem Ali M, Shia JS. Erythema nodosum manifestation of Parvovirus B19-associated reactive arthritis. *J Infect Dev Ctries* 2024;18(9):1435–41.
 42. Mahmood AS, Al-Kazaz AKA, Ad'hiah AH. Single nucleotide polymorphism of IL1B Gene (rs16944) in a sample of rheumatoid arthritis Iraqi patients. *Iraqi J Sci* 2018;59:1041–5.
 43. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host–pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004;53:459–75.
 44. Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:672–83.
 45. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:289–94.
 46. Ogawa E, Otaguro S, Murata M, Kainuma M, Sawayama Y, Furusyo N, Hayashi J. Intravenous immunoglobulin therapy for severe arthritis associated with human parvovirus B19 infection. *J Infect Chemother* 2008;14:377–82.
 47. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open* 2020;6:e001350.
 48. Danssaert Z, Raum G, Hentasilpa S. Reactive arthritis in a 37-year-old female with SARS-CoV2 infection. *Cureus* 2020;12(8):e9698.
 49. Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol* 2020;26(6):233.
 50. Coath FL, Mackay J, Gaffney JK. Axial presentation of reactive arthritis secondary to COVID-19 infection. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(7):e232–e233.
 51. Kobayashi S, Taniguchi Y, Kida I, Tamura N. SARS-CoV2-triggered acute arthritis: Viral arthritis rather than reactive arthritis. *J Med Virol* 2021;93(12):6458–9.
 52. Novelli L, Motta F, Ceribelli A, et al. A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:e21–3.
 53. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol* 2021;22:25–31.
 54. Golstein MA, Fagnart O, Steinfeld SD. Reactive arthritis after COVID-19 vaccination: 17 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(11):3706–9.