

Autoimmune and Rheumatologic Disorders in Post-COVID Syndrome

Abstract

Background: Post-coronavirus syndrome has posed challenges on various specialties in recent years due to its diagnostic and therapeutic complexities. This article summarizes the findings related to the pathogenesis of autoimmune disease after COVID-19 infection in patients, and then presents its rheumatologic symptoms and complications in patients with general and specific symptoms.

Results: A variety of general and tissue-specific autoantibodies are produced during COVID-19 infection and cause various symptoms in target organs. The most significant antibodies include antinuclear antibodies, antiphospholipid antibodies, and anti-ACE2 antibodies. COVID-19 infection has also caused a significant increase in the incidence of some rheumatologic diseases such as rheumatoid arthritis. New-onset vasculitis with severe and unusual clinical manifestations, as well as an increase in fibromyalgia cases, are also common observations after contracting COVID-19. The similarity between the general symptoms of post-coronavirus syndrome, such as fatigue and muscle and joint pain, and the symptoms of rheumatologic diseases, makes it difficult to distinguish this condition from new cases of the disease.

Conclusion: Paying attention to persistent or new symptoms in patients who have recovered from COVID-19 infection and differentiating them from symptoms of rheumatologic and autoimmune diseases is helpful in managing post-coronavirus syndrome

Keywords: COVID-19, Long COVID, rheumatology, autoimmunity, autoantibodies

Sara Assadias¹, Seyedeh Tahereh Faezi², Narjes Soleimanifar¹, Mohammadali Zolfaghari¹, Abdolrahman Rostamian², Alireza Esteghamati², Mohammad Hossein Nicknam^{1*}

¹ Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Internal Medicine, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author:

Molecular Immunology Research Center, No.142, Nosrat Street, Tehran, Iran,

Email:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

بیماری های خودایمن و روماتولوژیک در سندرم پساکرونا

چکیده

زمینه: سندرم پساکرونا در طی سالهای اخیر با پیچیدگی های تشخیصی و درمانی، مشکلاتی را برای همکاران در تخصص های مختلف ایجاد کرده است. در این مقاله چکیده ای از یافته های مربوط به پاتوژنز خودایمنی پس از ابتلا به عفونت کرونا در بیماران پرداخته و سپس علائم و عوارض روماتولوژیک آن را در بیماران با علائم عمومی و اختصاصی ارائه میشود.

یافته ها: انواع اتوآنتی بادی های عمومی و اختصاصی بافت در جریان عفونت کرونا در بدن تولید شده و باعث ایجاد علائم مختلف در ارگانهای هدف میشوند. از مهمترین این آنتی بادی ها میتوان به آنتی بادی های ضد هسته ای، آنتی بادی های آنتی فسفولیپید، و آنتی بادی های ضد ACE2 اشاره کرد. ابتلا به کرونا باعث افزایش معنادار در بروز برخی بیماری های روماتولوژیک مانند آرتریت روماتوئید شده است. انواع واسکولیتها با تابلوهای بالینی شدید و غیرعادی و همچنین افزایش موارد فیبرومیالژیا نیز از مشاهدات شایع پس از ابتلا به کووید-۱۹ می باشند. تشابه بین علائم عمومی سندروم پساکرونا مانند خستگی و درد عضلانی و مفصلی و علائم بیماری های روماتولوژیک، افتراق این عارضه را از موارد جدید بیماری دشوار میسازد.

نتیجه گیری: توجه به علائم ماندگار یا جدید در بیماران بهبود یافته از عفونت کووید-۱۹ و افتراق آنها از علائم بیماری های روماتولوژیک و خودایمن در مدیریت سندرم پساکرونا کمک کننده است.

واژگان کلیدی: کرونا، سندرم پساکرونا، روماتولوژی، خودایمنی، آنتی بادی

سارا اسدی اصل^۱، سیده طاهره فائزی^۲، نرجس سلیمانی فرا^۱، محمدعلی ذوالفقاری^۱، عبدالرحمان رستمیان^۲، علیرضا استقامتی^۲، محمدحسین نیک نام^{۱*}

^۱مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲گروه داخلی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mhnicknam@sina.tums.ac.ir

ویروس و همچنین ارتباط بین سندرم گیلن باره و عفونت کمپیلوباکتر ژرونی مشاهده و تایید شده است. در توضیح این پدیده گفته میشود که سلولهای T با واکنش متقاطع، آنتی ژنهای میکروبی را شناسایی میکنند که مشابه آنها در بافتهای خودی نیز موجود است و این امر به واسطه عرضه این آنتی ژنها توسط

HLA های خاصی رخ میدهد. بطور مثال HLA-DRB1*15:01 آنتی ژن مشترکی بین ویروس اپشتین بار و غلاف میلین را به سلولهای T عرضه میکند که با توجه به وجود سیگنالهای التهابی ثانویه در محل به علت عفونت، واکنش به بافتهای خودی اتفاق می افتد(۳). با وجود صحت این نظریه در مورد بیماری های خودایمن متعدد، هنوز آلل HLA یا آنتی ژن خودی مشترک قطعی در مورد ارتباط عفونت کووید-۱۹ با سندرم پساکرونا مشخص نشده است ولی اتوانتی بادی های متعددی در این سندرم کشف و ثبت شده اند که نشان دهنده دخالت مکانیسمهای دیگر در القا پاسخهای خودایمنی می باشد(۴). در واقع، نظریه دوم شامل انتشار اپی توپی بدنال آسیب بافتی گسترده و شدید ناشی از عفونت ویروسی می باشد. با توجه به درگیری بافتهای متعدد و مختلف در عفونت کووید-۱۹، التهاب و تخریب در بافتهای گوناگون رخ داده و احتمالاً منشا انتشار آنتی ژنهای خودی شده که قبلاً در دسترس سیستم ایمنی نبوده اند. در این مورد نیز وجود واسطه های التهابی و مولکول های کمک محرکی در بافتهای عفونی به تقویت فعالیت سلولهای T و B خودواکنشگر دامن زده و باعث بروز خودایمنی میگردد(۵). این پاسخها ممکن است حتی پس از رفع چالش اولیه ویروس تداوم داشته و منجر به علائم سندرم پساکوئید شوند(۶). موضوع دیگر شکست تحمل ایمنی در افراد طی عفونت و تداوم آن پس از بهبود می باشد. نتایج غربالگری های بزرگ اتوانتی بادی ها در افراد مبتلا به سندروم پساکرونا نیز عمدتاً به نفع شکست کلی

پاندمی سارس کووید-۲ که با مشکلات بهداشتی-درمانی فراوان همراه بود پس از پایان، عوارضی از خود بجا گذاشت که در بیماران بهبود یافته بصورت مجموعه ای از علائم با عنوان Long COVID یا سندرم پساکرونا شناخته میشوند. این سندرم در حدود ۲۰۰ علامت بالینی در ارگانهای مختلف را در بر میگیرد که تشخیص آن را دشوار می سازد(۱). اگرچه تعداد افراد مبتلا به سندرم پساکرونا قابل توجه است، پدیده سندرم پس از عفونت حاد ویروسی در مورد ابولا ویروس اپشتین بار تب دنگی و سارس-۱ نیز مشاهده شده بود(۲). با اینکه پاتوفیزیولوژی این عارضه هنوز به خوبی شناخته نشده است ولی یک مکانیسم فرضی، القا خودایمنی می باشد. خودایمنی نتیجه ای پاسخهای ایمنی تنظیم نشده به آنتی ژنهای خودی است. عموماً شکست تحمل به آنتی ژنهای خودی با سابقه عفونت، سن و جنس بیماران ارتباط دارد و مکانیسمهایی همچون تشابه آنتی ژنی، انتشار اپی توپها، فعال شدن عفونتهای نهفته و بدتنظیمی لنفوسیتهای مطرح هستند ولی ارتباط این عوامل با عفونت کووید-۱۹ در دست بررسی است. در این مقاله به عوارض خودایمنی و روماتولوژیک سندروم پساکرونا پرداخته میشود و علائم و عوارض آن در سیستم ایمنی و ارگانهای درگیر با عوارض روماتولوژیک مورد بحث قرار میگیرند.

خودایمنی

یکی از ویژگی های اصلی بیماری های خودایمنی، وجود اتوانتی بادی ها در بافتها و گردش خون بیماران است. بنظر میرسد که دلیل اصلی تولید اتوانتی بادی ها شباهت ساختاری بین آنتی ژنهای خودی و خارجی باشد. این شباهت آنتی ژنی در مورد ارتباط بین بیماری مولتیبل اسکلروزیس و عفونت اپشتین بار

در تحمل است تا تشابه آنتی ژنی، چنانچه بررسی پروفایل آنتی ژن خارج سلولی اتوآنتی‌بادی علیه ۲۷۷۰ پروتئین خارج سلولی را نشان داد و شیوع بالای اتوآنتی‌بادی‌ها علیه کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها، پروتئین‌های کمپلمان و آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافتها را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید در مقایسه با گروه کنترل خفیف و بدون علامت نشان داد(۷).

در توجیه پاسخهای خودایمنی در بیماران مبتلا به سندروم پساکرونا نظریات دیگری نیز مطرح هستند. بعنوان مثال پاسخهای ایمنی ذاتی پس از مواجهه با ویروس که منجر به تولید سطح بالایی از IFN- α و سیتوکین‌های مرتبط با اینترفرون تیپ یک میشوند بعنوان عامل خطر مطرح شده است(۸). تولید بیش از حد یا اختلال در تنظیم پاسخ IFN- α در چندین بیماری خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز نقش دارد، و ارتباط اینترفرون تیپ یک با پروفایل‌های آنتی‌بادی‌های خودی در این بیماران نشان داده شده است(۹). عفونت ویروسی مزمن یا حتی تأخیر در پاکسازی ویروس، آزادسازی مداوم IFN- α را تحریک می‌کند و باعث فعال شدن سلول‌های T و B مجاور و تولید آنتی‌بادی‌های خودی می‌شود.

اختلال در تنظیم فعالیت سلول‌های B نیز در کووید حاد شدید و در سندرم پساکرونا گزارش شده است و با اینکه هنوز هیچ آنتی‌بادی خاصی بعنوان ابزار تشخیص خودایمنی در بیماران تایید نشده است، تغییر در فاکتورهای مرتبط با فعالیت لنفوسیت‌های B در اکثریت بیماران مشاهده شده است، بعنوان نمونه، بررسی پلاسما در بیماران سندروم پساکرونا افزایش سطح APRIL و کاهش سطح کورتیزول را در این افراد نشان داد(۱۰). همچنین افزایش فراوانی و درصد رده‌ی سلول‌های B DN α (فاقد دو نشانگر سطحی CD 27 و IgD و همچنین CXCR 5 و CD 21) در بیماران پساکرونا گزارش شده است. این رده، سلول‌های B فولیکولی هستند که در تولید

سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با عمر کوتاه در خارج از مراکز زایا نقش دارند و تحت کنترل نقاط بازرسی ایمنی (immune check point نیستند)(۱۱). افزایش تعداد و عملکرد این سلولها میتواند التهاب مزمن و خود ایمنی را حداقل در زیرمجموعه‌ای از افراد مبتلا به سندرم پساکرونا توجیه کند؛ با این حال، ارتباط آنها با علائم خاص نیاز به مطالعه بیشتر با در نظر گرفتن دقیق ناهمگونی جمعیت بیماران دارد.

یک توضیح احتمالی دیگر برای فعال شدن پایدار سلول‌های B، پایداری مخزنی از ویروس یا آنتی‌ژن کووید-۱۹ است. یک مطالعه‌ی اخیر با استفاده از PCR قطره‌ای دیجیتال، ایمونوهیستوشیمی و هیبریداسیون RNA درجا، RNA ویروسی را در ۱۱٪ از نمونه‌های بافت جامد (از جمله نمونه‌های ریه، روده، مغز و کلیه) که در ۴ ماه پس از عفونت خفیف کرونا جمع‌آوری شده بودند، نشان داد. سطح RNA ویروس به طور قابل توجهی با علائم طولانی مدت کووید مرتبط بود(۱۲).

مورد دیگر عفونت همزمان اپشتین بار ویروس در بیماران کرونا یا فعال شدن ذخایر نهفته‌ی این ویروس در بیماران بود. تشخیص اپشتین بار ویروس در زمان عفونت حاد کووید-۱۹، پیش بینی کننده خستگی مزمن پس از بهبود در این بیماران بود. یک مطالعه نشان داد که ۶۶.۷٪ از گروه بیماران سندروم پساکووید EBV مثبت بودند، در حالیکه این میزان در افراد کنترل سالم تنها ۱۰٪ بود. این یافته‌ها نشان دهنده نقش بالقوه فعال شدن مجدد اپشتین بار ویروس در ایجاد علائم سندروم پساکرونا، احتمالاً از طریق نقش آن در برنامه‌ریزی مجدد پاسخ سلول B است. همچنین حضور اتوآنتی‌بادی‌های ویروسی EBV در طول کووید-۱۹ حاد با بروز علائم سندروم پساکرونا همبستگی نشان دادند(۱۳).

یکی از دیگر ویژگی‌های کلیدی کووید-۱۹ حاد شدید، التهاب مشتق از فعالیت نوتروفیل/مونوسیت هاست. مطالعات متعددی افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در راه هوایی فوقانی، تحتانی و گردش خون را در بیماران گزارش کرده‌اند که با شدت بیماری ارتباط داشته. تله‌های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) نیز در کووید حاد شدید افزایش معناداری می‌یابند. در دسته‌ای از بیماران آنتی‌بادی‌های خودایمن علیه NETs یا اجزای نوتروفیلی مشاهده میشود که ساختار NETs را تثبیت کرده و از تخریب آنها جلوگیری می‌کنند. این امر منجر به تداوم التهاب، آسیب بیشتر به بافت‌های اطراف و متعاقباً آزادسازی نتوانتی‌ژن و انتشار اپی توپها می‌شود. تثبیت NETs همچنین باعث فعال‌سازی کمپلمان که خود در القا التهاب و تخریب بافتی نقش دارد میگردد(۱۴).

یک دسته مهم از اتوانتی‌بادی‌های تولید شده در خلال سندرم پساکرونا آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید (aPL) می‌باشند. این اتوانتی‌بادی‌ها نوتروفیل‌ها را فعال کرده و باعث ترومبوز می‌شوند. چندین مطالعه افزایش آنتی‌بادی‌های aPL را در موارد شدید کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند. بعلاوه، سطح آنتی‌بادی‌های aPL با تولید NET و تعداد بالای پلاکت‌ها همبستگی نشان داده است. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۱۵۹ بیمار بستری بدلیل کووید-۱۹ انجام گرفت، اتوانتی‌بادی‌های aPL در تقریباً نیمی از بیماران مشاهده شد، سطح این اتوانتی‌بادی در بیماران بدحال بالاتر بود(۱۵).

اتوانتی‌بادی‌های ضد IFN- γ نیز در حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید یافت می‌شوند، این مقدار در افراد سالم قبل از همه‌گیری کرونا ۰.۳۳٪ بوده است(۱۶). البته این اتوانتی‌بادی‌ها در عفونتهای مزمن ویروسی دیگر نیز گزارش شده اند. بطور مثال، مطالعه‌ای روی ۱۸۷۶ فرد مبتلا به HIV به مدت بیش از ۳۵ سال نشان داد که اتوانتی‌بادی‌های ضد IFN- γ با افزایش سن در ۱.۹٪

از بیماران ایجاد شده و تا آخر عمر باقی می‌ماند. این اتوانتی‌بادی‌ها خطر ابتلا به کووید-۱۹ شدید را در بیماران HIV مثبت افزایش می‌دهند(۱۷).

اتوانتی‌بادی‌های IgM ضد ACE۲ که گیرنده اصلی ویروس کروناست در ۲۷٪ از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید و ۷.۱٪ از بیماران با علائم خفیف یافت شده است(۱۸). این اتوانتی‌بادی‌ها به پروتئین‌های C۱q و C۳ کمپلمان متصل شده و رسوب کمپلمان را تحریک می‌کنند. تداوم حضور چنین آنتی‌بادی‌هایی ممکن است باعث القا التهاب مزمن و تخریب بافتی شود. تولید اتوانتی‌بادی‌های از نوع IgM احتمالاً مختص کووید-۱۹ شدید نیست و این اتوانتی‌بادی‌ها در شرایط التهابی شدید دیگر نیز تولید می‌گردند. با توجه به این موضوع، مطالعه‌ای انجام گرفت که اتوانتی‌بادی‌های IgM با واکنش‌پذیری گسترده را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید و بیماران غیر کووید-۱۹ در بخش مراقبت‌های ویژه نشان داد. اگرچه فراوانی اتوانتی‌بادی‌ها بین دو گروه مشابه بود، پلاسمای بیماران کووید-۱۹ قابلیت بیشتری در تثبیت کمپلمان و افزایش اتصال به سلول‌های اپیتلیال راه هوایی کوچک انسان نشان داد(۱۹). این موضوع پتانسیل SARS-۲-CoV را برای تحریک تولید اتوانتی‌بادی‌هایی که واسطه فعال‌سازی کمپلمان هستند، تایید می‌کند. در واقع، هر سه مسیر فعال شدن سیستم کمپلمان می‌توانند در طول عفونت SARS-۲-CoV فعال شوند. رنگ‌آمیزی بافت‌شناسی پروتئین‌های کمپلمان در بافت قلب، کلیه و ریه بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید نشان داد که فعال‌سازی بیش از حد کمپلمان به ایجاد ترومبوز مرتبط با کووید-۱۹ کمک می‌کند(۲۰). آبشار کمپلمان همچنین تولید NETs را افزایش داده و باعث تجمع پلاکت‌ها و آزادسازی NETs بیشتر می‌شود. این فرآیند منبع غنی آزادسازی

نئوتانتی‌ژن‌ها از بافت آسیب دیده است که ممکن است باعث تولید اتوآنتی‌بادی اختصاصی بافت شود. این اتوآنتی‌بادی‌ها به نوبه خود می‌توانند رسوب کمپلمان را تحریک کنند. چنین چرخه معیوبی از همکاری کمپلمان، NETS و اتوآنتی‌بادی‌ها می‌تواند نقش موثری در تداوم التهاب و تخریب بافتی داشته باشد.

اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی بافتی نیز در ایجاد علائم سندرم پساکرونا نقش ایفا میکنند. بطور مثال، یک مطالعه پیگیری بیماران نشان داد که آنتی‌بادی ضد دسموگلین-۲ (DSG۲) به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به کووید-۱۹ در دوره نقاهت افزایش یافته بود، اما این اتوآنتی‌بادی در افراد بهبود یافته از عفونت آنفولانزا یا گروه‌های کنترل سالم افزایش نداشت. مولکولی دسموگلین یکپارچگی کاردیومیوسیت‌ها را حفظ می‌کند و آنها را در دیسک‌های بینابینی به هم متصل می‌کند. بنابراین، تشکیل دیسک بینابینی در رنگ‌آمیزی بافت قلبی پس از مرگ در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید مختل شده بود (۲۱). در مطالعه ای دیگر، بیماران بهبود یافته از کووید-۱۹ در مقایسه با جمعیت کنترل سالم، سطح به طور قابل توجهی بالاتر و پایداری از آنتی‌بادی‌های خودایمن ضد DSG۲ را نشان دادند، این مقدار قابل مقایسه با سطح این اتوآنتی‌بادی‌ها در گروه بیماران دچار کاردیومیوپاتی آرتیموژنیک بطن راست بود (۲۲).

هدف دیگر اتوآنتی‌بادیها در بیماران سندرم پساکرونا، مولکولهای GPCR هستند. گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G (GPCRs) خانواده‌ای بزرگ و متنوع از پروتئین‌ها هستند که به عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده در سلول‌ها عمل می‌کنند. آنها در غشای سلولی یافت می‌شوند و نقش مهمی در پاسخ به سیگنال‌های خارجی مختلف مانند هورمون‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و نور دارند (۲۳). با توجه به نقشهای متنوع این گیرنده‌ها در

بدن، درگیری هریک از آنها با علائم خاص خود همراه است. در مطالعه‌ای روی ۳۱ فرد مبتلا به سندروم پساکرونا، نشان داده شد که همه بیماران علیه دو تا هفت GPCR مختلف اتوآنتی‌بادی‌هایی دارند که می‌توانند به عنوان آگونیست گیرنده عمل کنند. این اتوآنتی‌بادی‌ها در القا سندرم تاکی‌کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) و دیس‌اتونومی در بیماران پساکرونا نقش دارند (۲۴). با توجه به گستردگی عملکرد گیرنده‌های GPCR در سیستم عصبی، علائم مختلفی مانند اختلالات بویایی، افسردگی و مه مغزی قابل توجهی با اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی این دسته از اتوآنتی‌بادی‌ها هستند، با این حال، سطوح افزایش یافته ای از این آنتی‌بادی‌ها در بیماران دچار آلپسی پس از ابتلا به کووید-۱۹ نیز گزارش شده است (۲۵).

اتوآنتی‌بادی‌های ضد آنتی ژنهای هسته نیز در بیماران سندروم پساکرونا گزارش شده اند. تجزیه و تحلیل آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای با استفاده از یک پنل متشکل از ۱۰۲ آنتی‌ژن خودکار نقشه‌برداری شده بالینی، ارتباط آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای را با پایداری علائم طی ۱۲ ماه پس از عفونت حاد کووید-۱۹ نشان داد (۲۶). در مطالعه ای دیگر، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای شبه لوپوس در نیمی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با نوع شدید یافت شد (۲۷). البته باید توجه داشت که بطور طبیعی، ۵٪ از جمعیت سالم نیز اتو آنتی‌بادی‌های ضد هسته ای ANA/ENA در گردش خون دارند که بسیار کمتر از رقم ۵۰٪ ذکر شده در مطالعه فوق می‌باشد.

علی‌رغم یافته‌های فوق، هنوز سوالات پاسخ نداده ای درباره ارتباط پاسخ‌های خودایمنی و علائم سندروم پساکرونا وجود دارند. مثلاً یک مطالعه اخیر با پیشنهاد نقش محافظتی بالقوه برای برخی از اتوآنتی‌بادی‌ها در ابتلا به سندروم پساکرونا، این مفهوم را به

چالش کشید. طبق یافته های این مطالعه، آنتی‌بادی‌های ضد CCL21، ضد CXCL13 و ضد CXCL16 در افراد بدون علائم پایدار در مقایسه با افراد مبتلا به علائم ادامه دار افزایش یافته بودند. این کموکاین‌ها سلول‌های T و B را جذب و فعال می‌کنند و اتوآنتی‌بادی‌هایی که به حلقه N این کموکاین‌ها متصل می‌شوند، می‌توانند اتصال آنها به گیرنده‌های متناظرشان مهار کنند و در نتیجه پاسخ ایمنی را تعدیل کنند(۲۸).

روماتولوژی

متاسفانه به علت گستردگی دامنه علائم و سندروم پساکرونا و عدم وجود تست‌های تشخیصی استاندارد برای رد یا تایید آن، تشخیص کووید طولانی مدت همچنان با رد سایر بیماری‌ها انجام می‌شود و بیماران باید قبل از رسیدن به تشخیص نهایی، به طور مناسب ارزیابی شوند. در این میان تظاهرات چندین بیماری روماتیسمی ممکن است کووید طولانی مدت را تقلید کنند. البته ارتباط بین عفونت کووید-۱۹ و بیماری‌های روماتولوژیک بسیار وسیع است، چراکه این عفونت نه تنها علائم مشابه عوارض بیماری‌های روماتولوژیک ایجاد میکند، بلکه در بسیاری موارد باعث تشدید علائم در بیماران دچار مشکلات روماتولوژیک نیز میگردد و مدیریت عفونت در بیماران با زمینه بیماری‌های روماتولوژیک با سایر افراد متفاوت است. بر اساس یافته‌های یک مطالعه طولی بزرگ که بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک خودایمن را بررسی کرد، مشاهده شد که بسیاری از این بیماران، پس از ابتلا به عفونت کووید-۱۹، در پیگیری ۶ ماهه، تغییرات قابل توجهی در فعالیت کلی بیماری خود تجربه نمی‌کنند. با این حال، زیرمجموعه قابل توجهی از بیماران، به ویژه مبتلایان به آرتریت روماتوئید (RA) و لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها از

بدتر شدن فعالیت بیماری پس از کووید-۱۹ خبر دادند. بطوریکه حدود ۳۳٪ از بیماران RA و ۲۳٪ از بیماران SLE افزایش فعالیت بیماری را گزارش کردند که با ارزیابی‌های بالینی تایید شد. همچنین، موارد جدید بیماری‌های روماتیسمی خودایمن مانند آرتریت مرتبط با انتزیت (ERA)، آرتریت ایدیوپاتیک ایگوآرتیکولار نوجوانان، درماتومیوزیت نوجوانان و لوپوس اریتماتوز سیستمیک پس از ابتلا به عفونت کووید-۱۹ افزایش یافت. در این بیماران، میانگین زمان از عفونت کووید-۱۹ تا شروع علائم روماتیسمی تقریباً ۲۶ ماه بود(۲۹، ۳۰).

مطالعه ای دیگر نیز افزایش بروز بیماری‌های روماتیسمی از جمله آرتریت روماتوئید، واسکولیت مرتبط با آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (ANCA)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت التهابی، پلی‌میالژیا روماتیکا و بیماری استیل (Still's) را در بزرگسالان و بدنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ گزارش کرد. شروع علائم معمولاً از ۱ روز تا حدود ۱۱-۱۲ روز پس از واکسیناسیون متغیر بود. بیشتر موارد پس از دوز دوم واکسن رخ داده است، و واکسن‌های mRNA معمولاً در این امر دخیل بوده‌اند(۳۱).

علائمی شایعی که در سندروم پساکرونا مشاهده میشوند همپوشانی بالایی با علائم بیماری‌های روماتولوژیک دارند که در زیر به آنها اشاره میشود:

خستگی: غالب‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین علامت در کووید طولانی مدت است که شبیه خستگی در بیماری‌های روماتیسمی و شرایطی مانند آنسفالومیلیت میالژیک/سندرم خستگی مزمن (ME/CFS) و فیبرومیالژیا است. این خستگی شامل کسالت پس از فعالیت بدنی است که حتی با فعالیت بدنی یا ذهنی متوسط ایجاد می‌شود(۳۲).

علائم اسکلتی-عضلانی: درد مفاصل (آرتراژی)، درد عضلانی (میالژی) و درد منتشر بدن در سندروم پساکرونا شایع هستند. این

علائم ممکن است علائم آرتريت التهابی یا میوزیت را تقلید کنند، اما بیماران اغلب فاقد بیمارکرهای التهابی شاخص هستند. درد عضلانی درد مفاصل از علائم شایع در سندروم پسا کرونا محسوب میشوند (۳۳). فراوانی گزارش شده درد عضلانی و مفصلی در گروه‌های کوچک بیماران مبتلا به کووید طولانی مدت حدود ۴۱٪ است (۳۴). در یک مطالعه مقطعی چند مرکزی، شیوع درد مفصلی در بهبودیافتگان از عفونت کووید-۱۹ حدود ۵٪ گزارش شد (۳۵). افراد مبتلا به دردهای عضلانی در طی عفونت حاد کووید-۱۹، یک و نیم برابر احتمال بیشتری برای تجربه درد اسکلتی-عضلانی پس از بهبود داشتن. از دلایلی که برای این عارضه گزارش شده است میتوان به آسیب به عروق ریز عضلات در زمان عفونت حاد (۳۶)، هایپوکسی بدنبال نارسایی در دستگاه تنفسی (۳۷) و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی که باعث پروتئولیز فیبرهای عضلانی و مهار سنتز پروتئین می‌شوند و حتی میتوانند باعث القا فیبروز در عضلات شوند (۳۸). درد عضلات پس از عفونت کووید در حدی شایع است که اصطلاحی با عنوان فیبروکووید که ترکیبی از "فیبرومیالژی" و "کووید-۱۹" است ایجاد شد. فیبرومیالژیا عارضه‌ی مزمنی شامل درد گسترده بدن است. این درد همراه با خستگی رخ می‌دهد. همچنین می‌تواند مشکلاتی در خواب، حافظه و خلق و خو ایجاد کند. بنظر میرسد که فیبرومیالژیا با اختلال در پردازش سیگنال‌های درد و غیر درد توسط مغز و نخاع ارتباط داشته باشد. فیبروکووید به دلیل فراوانی بالای دردهای اسکلتی-عضلانی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، به عنوان یک مسئله جدید در حال ظهور است. یک بررسی مقطعی مبتنی بر وب از بیماران مبتلا به فیبرومیالژیا که از کووید-۱۹ بهبود یافته بودند، نشان داد که جنسیت مرد و چاقی قوی‌ترین عوامل خطر ایجاد فیبرومیالژیا در سندروم پسا کرونا هستند (۳۹). علاوه بر این، یک مطالعه مشاهده‌ای

چند مرکزی گذشته‌نگر نشان داد که بیماران مبتلا به فیبرومیالژیا پس از عفونت با SARS-CoV-2، نمره کل شاخص ترکیبی شدت در فیبرومیالژیا را افزایش داده‌اند. با این حال، هیچ تفاوتی در فراوانی سندروم پسا کرونا در افراد مبتلا به فیبرومیالژیا وجود نداشت (۴۰).

درماتومیوزیت یک اختلال خودایمنی التهابی طولانی مدت است که پوست و عضلات را درگیر کرده و علائم آن بثورات پوستی و ضعف عضلانی پیشرونده می‌باشند. عفونت‌های ویروسی ممکن است با فعال کردن واکنش‌های خودایمنی در پاتوژن درماتومیوزیت نقش داشته باشند. شیوع این عارضه پس از همه‌گیری کووید-۱۹ افزایش یافته است و مطالعات مختلف الگوهای مختلف درماتومیوزیت را پس از عفونت کووید-۱۹ نشان دادند که همپوشانی‌های بالینی و ایمونولوژیکی بین این دو بیماری را برجسته می‌کرد. درماتومیوزیت Anti-MDA5+ زیرگروهی از این عارضه است که با بیماری بینابینی ریوی به سرعت پیشرونده (RP-ILD) مشخص می‌شود و ویژگی‌های بالینی مشترکی با کووید-۱۹ شدید دارد، بطور مثال در هر دو بیماری، درگیری ریه با کدورت‌های منتشر شیشه‌ای، بثورات پوستی، خستگی و درد عضلانی مشهود است. تشابه دیگر درماتومیوزیت و کووید-۱۹ در این است که هر دو بیماری در برخی موارد پاسخ ضعیفی به گلوکوکورتیکوئیدها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی نشان می‌دهند و این نشان‌دهنده مکانیسم‌های ایمنی زمینه‌ای مشابه مانند فعالیت شدید مسیر اینترفرون نوع ۱ است. چنانکه ذکر شد، یکی دیگر از علائم شایع سندروم پسا کرونا آرتريت التهابی مرتبط با کووید است. این عارضه می‌تواند روزها تا هفته‌ها پس از عفونت حاد ظاهر شود و معمولاً به خوبی به داروهای ضدالتهاب غیراستروئید به مدت ۲ تا ۶ هفته و یا کورتیکواستروئیدها، چه

داخل مفصلی و چه سیستمیک، در دوزهایی از پردنیزون ۵ میلی‌گرم روزانه تا ۴۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۵ تا ۷ روز پاسخ می‌دهد. موارد مقاوم به درمان آرتریت التهابی مزمن پس از کووید-۱۹ نیز گزارش شده اند که با هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، متوتروکسات، لفلونوماید، و سرتولیزوماب درمان شده‌اند. این DMARDها اغلب می‌توانند ظرف ۵ ماه بدون عود آرتریت قطع شوند(۴۱، ۴۲).

علائم عصبی-شناختی و عصبی-روانی: "مه مغزی"، مشکل در تمرکز، اضطراب، افسردگی و اختلالات خواب پس از ابتلا به کرونا شایع هستند که این علائم در بیماران دچار امراض روماتیسمی هم مشاهده میشوند(۳۳).

اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار: علائمی مانند عدم تحمل ارتواستاتیک، تپش قلب، سرگیجه و سندرم تاکی کاردی ارتواستاتیک وضعیتی (POTS) نیز در بیماران سندرم پسا کرونا وجود دارند که تصویر بالینی را پیچیده‌تر می‌کند(۴۳).

علائم تنفسی: تنگی نفس و سرفه مداوم ممکن است با درگیری روماتیسمی ریه همپوشانی داشته باشد. اسکروز سیستمیک و کووید-۱۹ علائم ریوی رادیولوژیکی مشترکی دارند که تمایز بین این دو بیماری را پیچیده می‌کند(۴۴). شناسایی به موقع تغییرات ریوی برای جلوگیری از عوارض شدید بسیار مهم است. درمان با ریتوکسیماب منجر به کاهش سلول‌های B در بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک می‌شود و خطر بروز تظاهرات شدید عفونت SARS-CoV-۲ را افزایش می‌دهد(۴۵). تعدادی از گزارش‌های موردی، ارتباط کووید طولانی مدت با تولید آنتی‌بادی‌های خودایمنی و موارد جدید اسکروز سیستمیک را در بیماران مبتلا به عفونت قبلی بدون سابقه بیماری‌های خودایمنی نشان داده‌اند(۴۶).

سندرم شوگرن اولیه به عنوان اپیتلیت ناشی از مسیرهای خودایمنی پس از عفونت ویروس شناخته می‌شود. سلول‌های اپیتلیال غدد بزاقی ممکن است به عنوان سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن به تولید آنتی‌بادی‌های خودایمنی کمک کنند(۴۷). حدود ۵۷٪ از افراد مبتلا به سندرم شوگرن اولیه که دچار عفونت حاد SARS-CoV-۲ میشوند، علائم کووید-۱۹ را بطور متوسط تا ۵ ماه نشان می‌دهند. بیماران بستری مبتلا به سندرم شوگرن اولیه هشت برابر بیشتر از بیماران غیر بستری در معرض خطر ابتلا به سندرم پسا کرونا هستند. تجزیه و تحلیل آماری این بیماران سطح بالای پروتئین واکنشی (CRP) و مصرف هیدروکسی کلروکین را بعنوان عوامل خطر مستقل اصلی برای ابتلای این افراد به کووید طولانی مدت معرفی کرد(۴۸).

اندوتلیوپاتی و واسکولیت: اندوتلیوپاتی مداوم یکی از ویژگی‌های شایع کووید طولانی مدت است. SARS-CoV-۲ با هدف قرار دادن گیرنده ACE۲ به اندوتلیوم آسیب می‌رساند(۴۹). اندوتلیوپاتی حاصل از این عفونت از دلایل درگیری چندارگانی در کووید-۱۹ است. نشانگرهای فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال، از جمله آنتی‌ژن فاکتور فون ویلبراند (VWF)، پروپتید فون ویلبراند (VWFpp) و فاکتور VIII در افراد بهبود یافته از عفونت کووید-۱۹ در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد(۴۹). چنانچه بیشتر ذکر شد، آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید با اتصال به اندوتلیوم عروق باعث فعال شدن نوتروفیلها و پلاکتها میشوند. عوامل ترومبوژنیک مانند افزایش D-dimer نیز با افزایش مرگ و میر در بیماران کووید-۱۹ ارتباط دارند. با این حال، مدارک کافی برای اینکه CRP و D-dimer پیش‌بینی کننده کووید طولانی مدت باشند، در دست نیست(۵۰).

واسکولیت پس از عفونت کووید-۱۹ نیز به طور فزاینده‌ای به عنوان یک عارضه قابل توجه شناخته می‌شود که می‌تواند هم در مراحل اولیه (ظرف دو هفته) و هم در مراحل بعدی یا پس از مرحله حاد بیماری رخ دهد. ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند مستقیماً به سلول‌های اندوتلیال عروقی در سیستم‌های مختلف حمله کند و باعث التهاب عروقی با واسطه ایمنی شود. اشکال مختلفی از واسکولیت پس از کووید-۱۹ گزارش شده است، از جمله واسکولیت عروق کوچک، متوسط و بزرگ. بیماری‌های خاص شرح داده شده شامل آرتریت سلول غول‌پیکر، آرتریت چشمی، آئورت، بیماری شبه کاوازاکی و واسکولیت مرتبط با ANCA می‌باشند. واسکولیت پوستی پس از واکسیناسیون از چند ساعت تا چند هفته پس از دریافت دوز گزارش شده است (۵۱).

بحث

سندرم پساکرونا با علائم مختلف و عوارض گوناگون باعث مراجعه بیماران با درگیری‌های متفاوت در ارگان‌های گوناگون به کلینیک‌های مختلفی شده است. متأسفانه هیچ تست استاندارد برای تشخیص قطعی این عارضه وجود ندارد و تشخیص آن تنها با رد سایر علل ممکن است. در این میان، عوارض خودایمنی و روماتولوژیک سندرم پساکووید با بیماری‌های مختلف همپوشانی داشته و تشخیص و درمان را دشوارتر می‌سازد. کشف انواع اتوآنتی‌بادی‌های عمومی و اختصاصی بافت در سرم و بافت‌های این بیماران نظریه القا خودایمنی در این بیماران را تقویت می‌کند ولی اینکه آیا این اتوآنتی‌بادی‌های تا چه زمانی تولید میشوند و در

گردش خون باقی می‌مانند و اینکه در ایجاد علائم سندرم پساکرونا چه نقشی دارند، در حال بررسی است.

علائم روماتولوژیک، در کنار علائم تنفسی و عصبی از شایع‌ترین عوارض سندرم پساکرونا هستند. علائم روماتولوژیک و عمومی این سندرم بسیار شبیه علائم موارد جدید یا عود کرده‌ی امراض روماتولوژیک است. با توجه به این مشابهت علائم، برای تمایز علائم کووید طولانی مدت از عود یا پیشرفت بیماری‌های روماتیسمی زمینه‌ای، ارزیابی دقیقی لازم است، با این حال در صورت بروز علائم فوق‌پس‌ار ابتلا به کرونا، مدیریت بیماری عمدتاً حمایتی و علامتی است و بر حفظ انرژی، توانبخشی فیزیکی و درمان علائم خاص مانند درد، اختلالات خواب و اختلالات خلقی تمرکز دارد تا درمان‌های پیشرفته‌ی دارویی.

امید است که با ایجاد بانک‌های اطلاعاتی جامع در سطح ملی، بتوان در تشخیص و مدیریت عارضه سندرم پساکرونا یا کووید طولانی مدت پیشرفتهای قابل توجهی حاصل شود.

نتیجه‌گیری

افزایش سطح اتوآنتی‌بادی‌ها، افزایش شیوع بیماری‌های روماتولوژیک و افزایش شدت علائم در بیماران روماتولوژی قبلی نشان‌دهنده فعال شدن مکانیسم‌های خودایمنی و التهاب مزمن در بیماران پس‌از ابتلا به عفونت کووید-۱۹ می‌باشد. با این حال هنوز تست تشخیصی استاندارد یا درمان قطعی برای مدیریت این بیماران معرفی نشده است.

1. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJ, Shikotra A, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(8):761–75.
2. Sigera PC, Rajapakse S, Weeratunga P, De Silva NL, Gomes L, Malavige GN, et al. Dengue and post-infection fatigue: findings from a prospective cohort—the Colombo Dengue Study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115(6):669–76.
3. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(6):2228–33.
4. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2018;95:100–23.
5. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2012;12(12):757–70.
6. Talwar S, Harker JA, Openshaw PJ, Thwaites RS. Autoimmunity in Long-COVID. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025.
7. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–8.
8. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):206–8. e2.
9. Li Q-Z, Zhou J, Lian Y, Zhang B, Branch VK, Carr-Johnson F, et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;159(3):281–91.
10. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(6):365–73.
11. Woodruff MC, Bonham KS, Anam FA, Walker TA, Faliti CE, Ishii Y, et al. Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. *Nature Communications*. 2023;14(1):4201.
12. Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(8):845–55.
13. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763.
14. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(12):2130–5.
15. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD open*. 2021;7(2):e001580.
16. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
17. Scordio M, Frasca F, Santinelli L, Sorrentino L, Pierangeli A, Turriziani O, et al. High frequency of neutralizing antibodies to type I Interferon in HIV-1 patients hospitalized for COVID-19. *Clinical Immunology*. 2022;241:105161.
18. Casciola-Rosen L, Thiemann DR, Andrade F, Trejo-Zambrano MI, Leonard EK, Spangler JB, et al. IgM anti-ACE2 autoantibodies in severe COVID-19 activate complement and perturb vascular endothelial function. *JCI insight*. 2022;7(9):e158362.
19. Wong AKH, Woodhouse I, Schneider F, Kulpa DA, Silvestri G, Maier CL. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients, including those with COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2021;2(1).
20. Fletcher-Sandersjö A, Bellander B-M. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. *Thrombosis research*. 2020;194:36–41.
21. Ward KE, Steadman L, Karim AR, Reynolds GM, Pugh M, Chua W, et al. SARS-CoV-2 infection is associated with anti-desmoglein 2 autoantibody detection. *Clinical and Experimental Immunology*. 2023;213(2):243–51.
22. Lee EC, Tyler RE, Johnson D, Koh N, Ong BC, Foo SY, et al. High frequency of anti-DSG 2 antibodies in post COVID-19 serum samples. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;170:121–3.
23. Stevens RC, Cherezov V, Katritch V, Abagyan R, Kuhn P, Rosen H, et al. The GPCR Network: a large-scale collaboration to determine human GPCR structure and function. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(1):25–34.
24. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T, et al. Long COVID: association of functional autoantibodies against G-protein-coupled receptors with an impaired retinal microcirculation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):1000.
25. Das S, Kumar S. Long COVID: G protein-coupled receptors (GPCRs) responsible for persistent post-COVID symptoms. *bioRxiv*. 2022:2022.12.12.520110.
26. Son K, Jamil R, Chowdhury A, Mukherjee M, Venegas C, Miyasaki K, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *European Respiratory Journal*. 2023;61(1).
27. Peluso MJ, Thomas IJ, Munter SE, Deeks SG, Henrich TJ. Lack of Antinuclear Antibodies in Convalescent Coronavirus Disease 2019 Patients With Persistent Symptoms. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;74(11):2083–4.
28. Talla A, Vasaikar SV, Szeto GL, Lemos MP, Czartoski JL, MacMillan H, et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. *Nature communications*. 2023;14(1):3417.
29. Ottaviani S, Juge P-A, Forien M, Ebstein E, Palazzo E, Dieudé P. Polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a case-series of ten patients. *Joint Bone Spine*. 2021;89(2):105334.
30. Patil A, Chanakya K, Shenoy P, Chandrashekar S, Haridas V, Kumar S, et al. A prospective longitudinal study evaluating the influence of immunosuppressives and other factors on COVID-19 in autoimmune rheumatic diseases. *BMC rheumatology*. 2022;6(1):32.
31. Safary A, Esalatmanesh K, Eftekharsadat AT, Nakjavani M-RJ, Khabbazi A. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination. *International immunopharmacology*. 2022;110:109061.
32. Chen D-Y, Huang P-I, Tang K-T. Characteristics of long COVID in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology Advances in Practice*. 2024;8(2):rkae027.
33. Fernández-de-las-Peñas C, Rodríguez-Jiménez J, Fuensalida-Novo S, Palacios-Ceña M, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, et al. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. *PAIN*. 2021;162(12):2832–40.
34. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatology International*. 2022;42(9):1523–30.
35. Shukla AK, Atal S, Banerjee A, Jhaj R, Balakrishnan S, Chugh PK, et al. An observational multi-centric COVID-19 sequelae study among health care workers. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2023;10.
36. Hooper JE, Uner M, Priemer DS, Rosenberg A, Chen L. Muscle Biopsy Findings in a Case of SARS-CoV-2-

- Associated Muscle Injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2020;80(4):377–8.
37. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Hori M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–61.
 38. Montes-Ibarra M, Oliveira CL, Orsso CE, Landi F, Marzetti E, Prado CM. The impact of long COVID-19 on muscle health. *Clinics in geriatric medicine*. 2022;38(3):545.
 39. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, Lisi L, Brusi V, Cavallari C, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD open*. 2021;7(3):e001735.
 40. Rivera J, Rodríguez T, Pallarés M, Castrejón I, González T, Vallejo-Slocker L, et al. Prevalence of post-COVID-19 in patients with fibromyalgia: a comparative study with other inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2022;23(1):1–7.
 41. Qian J, Xu H. COVID-19 disease and dermatomyositis: a mini-review. *Frontiers in immunology*. 2022;12:747116.
 42. Venkateswaran K, Aw DCW, Huang J, Angkodjojo S. Dermatomyositis following COVID-19 vaccination. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(1):e15479.
 43. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective—a narrative review. *Clinical rheumatology*. 2022;41(2):337–48.
 44. Mormile I, Mormile M, Rea G, Petraroli A, Barbieri V, de Paulis A, et al. Spontaneous Pneumo-Mediastinum in a Post-COVID-19 Patient with Systemic Sclerosis. *Healthcare*. 2022;10(3):529.
 45. Yalcin Mutlu M, Taubmann J, Wacker J, Tascilar K, Fagni F, Gerner M, et al. Neutralizing monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 for COVID-19 pneumonia in a rituximab treated patient with systemic sclerosis—A case report and literature review. *Frontiers in Medicine*. 2022;Volume 9 - 2022.
 46. Fineschi S. Case Report: Systemic Sclerosis After Covid-19 Infection. *Frontiers in Immunology*. 2021;Volume 12 - 2021.
 47. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(9):544–56.
 48. Brito Zerón P, Acar Denizli N, Romaño VC, Armagan B, Seror R, Carubbi F, et al. Post-COVID-19 syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome after acute SARS-CoV-2 infection. *Clinical and experimental rheumatology*. 2021;39(6, suppl. 33):S57–S65.
 49. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2021;19(10):2546–53.
 50. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J-M, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. 2021;82(3):378–83.
 51. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JF, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(3):e224–e33.