



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

[www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)



### Caso clínico

## Enfermedades dermatológicas inmunomediadas desencadenadas por la infección por SARS-CoV-2

### Immune-mediated dermatological diseases induced by SARS-CoV-2 infection

Catalina Bravo<sup>a,\*</sup>, Natalia Bocanegra Oyola<sup>b</sup>, Elkin Peñaranda<sup>c</sup>, Carolina Cortés<sup>c</sup> y Carlos Ojeda<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Dermatología, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia

#### Introducción

El COVID-19 se caracteriza por un espectro clínico diverso, desde la infección asintomática hasta la falla multiorgánica, además de la aparición de síndromes post-COVID<sup>1</sup>. La infección por SARS-CoV-2 genera una respuesta inmune desregulada, con activación principalmente del sistema inmune innato, que junto con el mimetismo molecular, la hiperinflamación y la «tormenta de citoquinas», puede transformarse en autoinmunidad.

Durante la pandemia del COVID-19 se han descrito algunos casos donde los pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes pueden presentar exacerbación de la sintomatología durante o posterior a la infección, así como la expresión de nuevas enfermedades autoinmunes en los pacientes susceptibles<sup>2</sup>. Las enfermedades dermatológicas inmunomediadas no son la excepción, se han documentado exacerbaciones de esclerodermia localizada<sup>3</sup>, enfermedades ampollas autoinmunes<sup>4</sup> y psoriasis<sup>5,6</sup>. Presentamos 3

casos de enfermedades dermatológicas inmunomediadas relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.

#### Caso 1

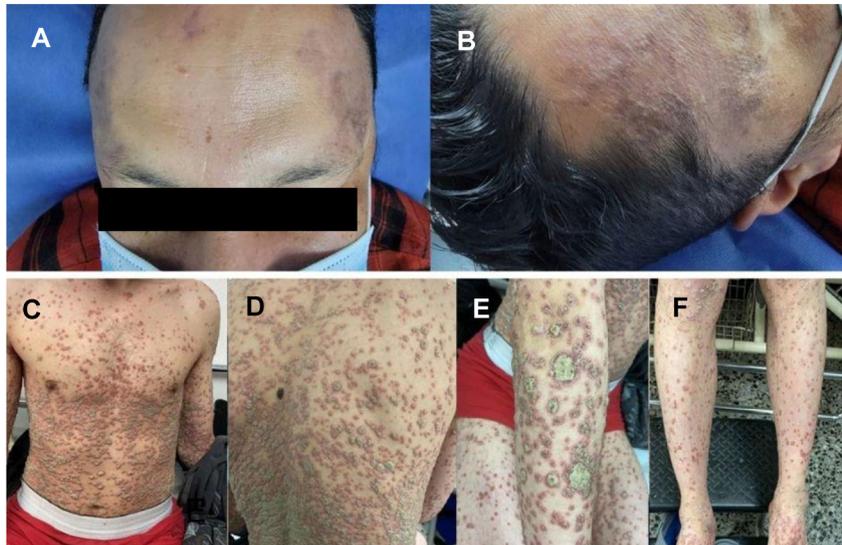
Un varón de 42 años de edad, sin antecedentes patológicos, con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba molecular de hisopado nasofaríngeo, refiere que 4 días después del diagnóstico presentó lesiones en la frente. En la exploración observamos placas pardo violáceas deprimidas con bordes en acantilado, de superficie ligeramente atrófica e indurada al tacto (fig. 1A y B). Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de morfea en placas de características atípicas, dado la presencia de lesiones en espejo y el inicio vinculado a la infección por SARS-CoV-2, realizándose biopsia de piel confirmando el diagnóstico. Se inició tratamiento con inhibidor de la calcineurina tópico cada 12 h (tacrolimus 0,1% pomada) en combinación con antimalárico oral

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Catalina.bravomora@gmail.com](mailto:Catalina.bravomora@gmail.com) (C. Bravo).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2022.07.022>

0213-9251/© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**Figura 1 – A y B) Paciente 1. En la región frontal y la sien derecha, se evidencian placas pardovioláceas de bordes irregulares y superficie atrófica. C-F) Paciente 2. En la región toracoabdominal y la superficie extensora de brazos y piernas, incontables placas eritematosas, costrosas, con escamas amarillas-grisáceas gruesas adheridas secundarias a la desecación de pústulas.**

(cloroquina 250 mg al día), con adecuada respuesta al tratamiento a los 3 meses de seguimiento.

## Caso 2

Un varón de 25 años, sin antecedentes patológicos, presentó 2 días después del inicio de sintomatología respiratoria alta un cuadro de dificultad respiratoria. Se realizó el diagnóstico de neumonía grave por COVID-19 confirmado por prueba molecular, con requerimiento de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo durante 5 días. Dos días después de su traslado a una unidad de hospitalización general presentó aparición súbita de incontables pústulas con compromiso del 80% de la superficie corporal (fig. 1C-F). Inicialmente, se consideró el diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada aguda; sin embargo, el resultado histopatológico fue compatible con psoriasis pustulosa, por lo que se indicó tratamiento con ciclosporina con adecuada respuesta clínica.

## Caso 3

Un varón de 39 años de edad, con antecedente de pénfigo foliáceo sin tratamiento, hospitalizado en el contexto de una neumonía multilobar secundaria a infección por SARS-CoV-2, refiere empeoramiento de las lesiones en la piel 7 días después del inicio de la sintomatología respiratoria. En la exploración se observan múltiples máculas y placas eritematovioláceas de patrón anular confluyente, con escamas en «hojuela de maíz» en el tórax y placas amarillentas con costras untuosas adheridas en el cuero cabelludo (fig. 2). Se documenta histopatológicamente un clivaje a nivel del estrato córneo con depósito de IgG en las uniones

intercelulares en la inmunofluorescencia directa. Durante la hospitalización se descartó origen medicamentoso y paraneoplásico, y se realizó ajuste del tratamiento con prednisona 100 mg día y azatioprina 200 mg día. Adicionalmente, se inició cubrimiento antibiótico con trimetoprim sulfametoxazol por sobreinfección bacteriana, con lo que se logró una adecuada respuesta clínica.

## Comentario

El COVID-19 es actualmente uno de los problemas más importantes en salud pública a nivel mundial. A medida que se vuelve endémico, la evolución del virus sería hacia una menor virulencia y una infectividad más prolongada, lo cual podría desencadenar una exposición persistente al sistema inmune del huésped. Lo anterior, aumentando la predisposición de autoinmunidad sistémica, teniendo en cuenta los mecanismos inmunológicos involucrados y la descripción de enfermedades autoinmunes desencadenadas por esta infección<sup>2</sup>.

Un artículo previo publicado por nuestro equipo clasificó a partir de hipótesis fisiopatológicas encontradas en la literatura, las manifestaciones clínicas de la enfermedad en 2 grupos: las causadas por un efecto citopático vírico (exantema morbiliforme, urticariforme y variceliforme) y las secundarias a la hiperexpresión no controlada de citoquinas por alteración de linfocitos T y macrófagos, relacionadas a un fenómeno similar al síndrome de activación macrófaga y a una respuesta temprana al interferón de tipo I, siendo sus representantes, los fenómenos isquémicos y las lesiones similares a perniosis, respectivamente<sup>7</sup>. Sin embargo, la relación que tiene esta infección vírica con la aparición de manifestaciones clínicas pertenecientes a otras



**Figura 2 – A-B) Paciente 3. En el tronco, múltiples placas eritematosas, algunas de patrón anular y circinado con escamas amarillentas adheridas. C) Placas eritematosas confluentes con escamas en «hojuela de maíz». D) Placas amarillentas con costras untuosas adheridas en el cuero cabelludo.**

enfermedades cutáneas inflamatorias en un curso paralelo es menos conocida y descrita.

En este sentido, diferentes tipos de virus se han postulado como inductores de autoinmunidad. En el caso del COVID-19, tanto la activación de las vías dependientes de interleuquina-6 (IL-6) implicadas en la generación de la «tormenta de citoquinas» como el fenómeno similar al síndrome de activación macrofágica ya mencionados se han descrito en este rol de la autoinmunidad, pero también parece jugar un papel la activación del sistema inmune innato vía receptores tipo Toll (TLR), principalmente TLR-3, 4, 7 y 8, con activación del complemento, activación plaquetaria y de trampas extracelulares de neutrófilos, las cuales pueden proveer un ambiente propicio para la formación de autoanticuerpos, especialmente contra los componentes intranucleares (ANA)<sup>2,8</sup>.

El primer caso que presentamos corresponde a una morfea, también llamada esclerodermia localizada, enfermedad autoinmune del tejido conectivo, caracterizada por inflamación y esclerosis de la piel, en la cual, existe una predisposición genética que al relacionarse con factores de riesgo, como lo es la infección por SARS-CoV-2, puede desencadenar la expresión de la enfermedad. En estos pacientes existe una reactividad autoinmune difusa, evidenciada en niveles elevados de ANA, citoquinas y moléculas de adhesión, estas últimas se asocian con una respuesta inmune Th2, encontrándose un aumento en los niveles séricos y en la piel de estos pacientes de IL-4, IL-6 e IL-8<sup>9</sup>.

Por otro lado, la psoriasis es una enfermedad inmunomediada que comparte vías inflamatorias y posiblemente moleculares con la enfermedad por coronavirus. Se describió previamente un paciente que presentó exacerbación de la psoriasis tras padecer infección por SARS-CoV-2, que la expansión de los linfocitos Th17 y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina, los cuales se encuentran aumentado en ambas entidades, así como factor de transcripción STAT3, pueden estar implicados en la relación de ambas entidades. Este factor, media la señal de múltiples citoquinas proinflamatorias en la psoriasis y además, juega un papel en la replicación viral<sup>5,6</sup>.

Finalmente, el pénfigo es un grupo de enfermedades ampollas autoinmunes de la piel, crónicas, mediadas esencialmente por autoanticuerpos IgG dirigidos contra las desmogleínas, y otras moléculas de adhesión celular como las cadherinas, encontradas en los desmosomas, lo cual resulta en acantólisis y formación de ampollas intraepidérmicas. En el pénfigo foliáceo, las ampollas en la epidermis son mediadas por una respuesta inmune humoral (autoanticuerpos IgG), adicionalmente, se presenta un componente de reacción celular autoinmune, mediada por células T autorreactivas que ocasionan una dermatitis de interfase<sup>10</sup>.

Podemos concluir, con base en los casos expuestos previamente, que en los pacientes que presentan infección por SARS-CoV-2 se puede inducir la expresión o exacerbación de las enfermedades dermatológicas inmunomediadas. Enfermedades con las que comparten mecanismos inmunológicos y donde hay una respuesta inflamatoria exagerada secundaria a la infección vírica, que genera la aparición subsecuente de lesiones cutáneas, en la mayoría de casos en los primeros 10 días después de los síntomas iniciales.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):898–907. <https://doi.org/10.1111/cts.12953>.
2. Ahmed S, Zimba O, Gasparian AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2611–2619. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05691-x>.
3. Alessandro C, Nazareno G, Georgios BC, et al. Morphea (Localized Scleroderma) in a COVID-19 patient: a case report. *J Clin Immunol Microbiol Clin Immunol Microbiol*. 2021;2(1):1–4. <https://doi.org/10.46889/JCIM.2021.2106>.

4. De Medeiros VLS, Monteiro-Neto AU, França DDT, et al. Pemphigus Vulgaris after COVID-19: a case of induced autoimmunity. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(8):1768–1772. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00971-8>.
5. Ozaras R, Berk A, Ucar DH, et al. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):1–2. <https://doi.org/10.1111/dth.13632>.
6. González González FE, Muñoz Angulo N, Cortés Correa CI, et al. Exacerbación de psoriasis secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Piel*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2021.05.001> Published online May 2021:S0213925121001532.
7. Paces J, Strizova Z, Smrz D, et al. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020:379–388. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934492> Published online June 30.
8. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19: características clínicas y mecanismos fisiopatológicos postulados. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(4):314–323. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.01.024>.
9. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*. New York: Springer International Publishing; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31407-5>.
10. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1031–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.013>.