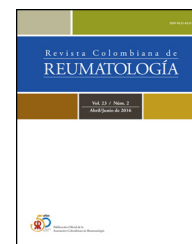




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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.



Informe de caso

Inicio de artritis reumatoide posterior a infección por SARS-CoV-2

Daniel G. Fernández-Ávila^a, David Gabriel David-Pardo^{b,*} y Mary Bermúdez^c

^a Unidad de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio - Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio - Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio - Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2021

Aceptado el 21 de octubre de 2021

On-line el 7 de diciembre de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide

SARS-CoV-2

Covid-19

Autoinmunidad

Poliartralgias inflamatorias

R E S U M E N

Se han descrito casos de patologías autoinmunes de inicio posterior a la infección por el virus SARS-CoV-2. La relación causal aún no es clara, por lo que es importante la construcción de la literatura frente a esta incógnita.

Reportamos el caso de una mujer de 44 años que 18 días luego de cursar con infección por SARS-CoV-2 sin hipoxemia, presenta poliartalgias inflamatorias y paraclínicos compatibles con un diagnóstico de artritis reumatoide.

Este caso refuerza la posibilidad de una relación causal entre ambas entidades.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Onset of rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection

A B S T R A C T

Cases of autoimmune pathologies with onset after infection by the SARS-CoV-2 virus have been described. The causal relationship is not yet clear.

We report the case of a 44-year-old woman who, 18 days after presenting with SARS-CoV-2 infection without hypoxaemia, presented with a clinical picture compatible with a diagnosis of rheumatoid arthritis.

This case reinforces the possibility of a causal relationship between both entities.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

SARS-CoV-2

Covid-19

Autoimmunity

Inflammatory polyarthralgias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dgdavid@husi.org.co (D.G. David-Pardo).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.10.007>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

El 31 de diciembre del 2019 las autoridades locales en China lanzaron una alerta epidemiológica sobre 41 casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei¹. Esto marcaría el inicio de la actual pandemia declarada desde marzo del 2020 por el virus SARS-CoV-2. Esta infección viral, con afectación de predominio en vías respiratorias, ha demostrado tener además diversos tipos de compromiso clínico, gastrointestinal y cardíaco, así como complicaciones tromboembólicas, según se ha documentado^{2,3}.

En la misma línea, en la enfermedad por COVID-19 se ha descrito un componente inflamatorio y de respuesta inmunológica importante, el cual es mucho más evidente en aquellos pacientes con enfermedad severa. De forma objetiva, se han descrito elevaciones de marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación globular, ferritina)^{4,5}, así como elevaciones en citoquinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina (IL) IL-1 y la IL-6^{5,6}, además de la descripción del síndrome multiinflamatorio multisistémico en adultos (MIS-A, por sus siglas en inglés) luego de la infección por SARS-CoV-2⁷.

Adicionalmente, se ha puesto en evidencia el inicio de fenómenos y patologías autoinmunes posteriores a la infección por SARS-CoV-2. Existe un estudio que ha propuesto que en el contexto de la infección existe una pérdida de tolerancia a autoantígenos y consiguiente autoinmunidad⁵. En mayor relación con esto, se ha planteado la hipótesis de que los factores desencadenantes, como los virus, impulsan la activación de una respuesta inmune innata y adquirida aberrante, con una mayor síntesis de citoquinas, principalmente factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, IL-17 e IL-18, en individuos genéticamente predispuestos⁶. Por tanto, se ha sugerido que la enfermedad por COVID-19 pueda actuar como un factor desencadenante para el desarrollo de autoinmunidad o autoinflamación en esta población⁶.

Dentro de las patologías autoinmunes descritas con inicio después de la infección por SARS-CoV-2 se encuentran la anemia hemolítica autoinmune, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reactiva y la artritis reumatoide, entre otras^{5,8,9}. En cuanto a los casos descritos de artritis reumatoide, según nuestro conocimiento se han reportado 4 posibles casos, los cuales han sido compatibles con un diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva, con inicio de artralgiás posteriormente a la infección por SARS-CoV-2⁹⁻¹².

En este reporte de caso se describe la historia clínica de una mujer con sintomatología y diagnóstico compatible con artritis reumatoide seropositiva, siendo el quinto caso descrito de esta patología con clara relación temporal posterior a la infección por SARS-CoV-2.

Reporte de caso

Se trata de una mujer de 44 años, con antecedente de hipotiroidismo desde hace 30 años, en manejo con levotiroxina, con

cuadro clínico que inició el 7 de marzo del 2021, consistente en síntomas respiratorios de tos seca, cefalea global de alta intensidad, mialgias en las 4 extremidades de intensidad moderada, anosmia y ageusia. No presentó fiebre o síntomas gastrointestinales. Por este cuadro clínico fue diagnosticada con infección por SARS-CoV-2 el 11 de marzo, mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva. Durante la infección no presentó hipoxemia, por lo que no requirió oxígeno suplementario, tampoco fue hospitalizada ni presentó complicaciones, razón por la cual completó reposo y aislamiento en casa.

El 25 de marzo, 18 días después del inicio de los síntomas de enfermedad por COVID-19, presentó un cuadro clínico de poliartralgias, con dolor a nivel de rodillas y pies de intensidad 8/10 en la escala análoga del dolor, con aumento progresivo en su intensidad. Posteriormente, con compromiso en ambas manos y muñecas debido a edema, así como dificultad para realizar movimientos y dificultad para empuñar (intensidad hasta 8/10). El dolor descrito por la paciente era de características inflamatorias: más intenso en las mañanas, mejoraba con el movimiento y empeoraba con el reposo, y mejoraba con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos. Negaba rigidez matinal, así como negaba enfáticamente dolor articular previo al cuadro de infección por SARS-CoV-2. A la revisión por sistemas, negaba otros síntomas o estigmas de autoinmunidad. Por el cuadro clínico descrito decidió consultar a reumatología de forma ambulatoria. Al examen físico presentaba 20 articulaciones inflamadas, incluyendo las interfalángicas proximales bilaterales de los dedos segundo, tercero, cuarto y quinto, así como las metacarpofalángicas primera a quinta de forma bilateral y ambas muñecas (fig. 1). En cuanto a articulaciones dolorosas a la palpación, únicamente presentaba las 2 muñecas. Ante el cuadro de artropatía claramente inflamatoria, se decidió estudiar con paraclínicos, considerando una posible etiología autoinmune. Se realizaron exámenes el 30 de abril y se reportó velocidad de eritrosedimentación globular en 49 mm/h (valor máximo: 20 mm/h), proteína C reactiva en 0,68 mg/dl (valores normales: 0-0,5 mg/dL), factor reumatoide en 199,7 UI/ml (máximo: 30 UI/ml) y anticuerpos anticitrulinados (anti CPP) en 1132,79 U/ml (valor máximo: 5 U/ml). Con esta sintomatología, hallazgos al examen físico y paraclínicos, el 6 de junio se realizó diagnóstico de artritis reumatoide temprana, con clinimetría inicial que indicaba alta actividad de la enfermedad (DAS 28: 5,89) y compromiso funcional moderado (mHAQ: 1,75), y se inició manejo inmunomodulador con metotrexato 15 mg semanales y prednisolona 20 mg diarios, además de suplencia de ácido fólico y citrato de calcio más vitamina D. Seis semanas después del inicio del tratamiento, el 15 de junio del 2021, se realizó cita de seguimiento, y se encontró una mejoría significativa del dolor articular, ahora con intensidad subjetiva de 2/10, con clinimetría que evidencia baja actividad de la enfermedad (DAS 28: 2,63) y compromiso funcional leve (mHAQ: 0,88). Los paraclínicos de seguimiento de seguridad de la terapia antirreumática mostraban un hemograma, transaminasas y creatinina normales, por lo que ante la adecuada evolución se decidió continuar con metotrexato a la misma dosis y disminuir prednisolona a 10 mg/día.



Figura 1 – Imagen de las manos de la paciente en el momento de la primera consulta ambulatoria con reumatología. Se evidencia edema de ambas muñecas, de las 5 metacarpofalángicas, así como de las interfalángicas proximales bilaterales de los dedos segundo, tercero, cuarto y quinto.

Discusión

En este caso llama la atención la temporalidad entre el inicio de síntomas de infección por COVID-19 y el posterior inicio de síntomas compatibles con artritis reumatoide, estableciéndose la posibilidad de una relación causal entre ambas entidades. Previamente, se han descrito 4 posibles casos, sin embargo, con diferencias importantes con respecto al nuestro. Perrot et al.⁹ reportaron el caso de una mujer con otras pruebas de autoinmunidad positivas (anticuerpos anti-nucleares, anti-ADN, anti-Ro y anti-La). Por otro lado, Derksen et al.¹⁰ reportaron el caso de 5 pacientes, de los cuales uno presenta diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva con inicio de síntomas posteriormente a la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, sus síntomas empezaron pronto después de la infección (3 días después). Por último, Baimukhademov et al.¹¹ y Roongta et al.¹² reportaron un caso, cada uno con anti-CPP inicialmente negativos, pero que tras 5 y 6 meses, respectivamente, se positizaron. Por nuestra parte, el caso descrito documenta una mujer joven con inicio de poliartralgias inflamatorias menos de 3 semanas luego de la infección por SARS-CoV-2, con factor reumatoide y anti-CPP positivos en títulos altos 7 semanas tras la infección por SARS-CoV-2. Además, esta paciente negaba otros posibles estigmas de autoinmunidad a la revisión por sistemas, por lo cual no se le realizaron otras pruebas de inmunología en este contexto.

Nuestro caso y los otros casos descritos en la literatura plantean la posibilidad de que la enfermedad por COVID-19 pueda desencadenar el inicio de patologías autoinmunes, incluyendo la artritis reumatoide. En la [tabla 1](#) se describen los otros reportes de artritis reumatoide seropositiva posteriormente a la infección por SARS-CoV-2. En nuestro caso

Tabla 1 – Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva con inicio de sintomatología posterior a infección por COVID-19

Autor	Tiempo entre enfermedad por COVID-19 e inicio de síntomas	Edad y género
Perrot et al. ⁹	25 días	60 años, mujer
Derksen et al. ¹⁰	3 días	65 años, hombre
Baimukhademov et al. ¹¹	Un mes, aproximadamente	67 años, hombre
Roongta et al. ¹²	No se tiene información	56 años, mujer
Fernández-Ávila et al.	18 días	44 años, mujer

particular, llama la atención la temporalidad del inicio de síntomas, ya que existe una relación temporal clara entre la infección y el inicio de poliartralgias inflamatorias, lo que comprueba el diagnóstico de artritis reumatoide mediante pruebas serológicas.

Por un lado, este caso clínico plantea la posibilidad y el interrogante de que la enfermedad por COVID-19 pueda desencadenar el inicio o precipitar la presentación de una patología autoinmune como la artritis reumatoide. Apoyando esto, se ha descrito desde antes de la instauración de la pandemia por SARS-CoV-2 la posibilidad de que las infecciones respiratorias virales (incluyendo a la familia de los coronavirus) pudiesen ser un factor de riesgo para el desarrollo de artritis reumatoide, en especial en mujeres¹³. Sin embargo, existen otros autores como Derksen y van der Woude¹⁴ que

piensan lo contrario. En el análisis en detalle de los anti-CPP de sus posibles casos concluyeron que la respuesta autoinmune llevaba tiempo madurando, similar a la artritis reumatoide sin preceder la infección por SARS-CoV-2. Además, argumentan que la artritis reumatoide no es una enfermedad rara, por lo cual se esperaría que ante la multitud de casos por COVID-19 en el contexto de la pandemia aparecieran algunos casos de esta patología autoinmune posteriormente a la infección, incluso sin existir una relación causal entre ambas, así como debieran aparecer muchos más casos si existiera una relación causal. Sin embargo, en nuestra forma de ver, creemos que la relación causal puede darse solo en cierto grupo de pacientes después de la infección por COVID-19, no en todos, obedeciendo más a otros factores de riesgo variables persona a persona en el contexto de la infección, que aún no comprendemos.

Lo cierto es que la evidencia todavía está en construcción, y en nuestra consideración no es el momento de adoptar una posición definitiva y tajante para confirmar o descartar completamente la relación causal entre ambas entidades. Creemos que la dirección correcta es continuar construyendo evidencia científica sólida que nos permita dilucidar la verdadera conexión entre la enfermedad por COVID-19 y el posterior inicio de patologías autoinmunes.

Consideraciones éticas

El estudio cumple con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo consentimiento informado por parte de la paciente tanto para el tratamiento como para la publicación de este artículo. Además, la investigación fue aprobada por el Comité de Investigación y Ética de la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio.

Financiación

No se recibieron fondos de ningún tipo para llevar a cabo el trabajo descrito en este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated

with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2012270, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>.

- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- Elemam NM, Maghazachi AA, Hannawi S. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: mutual outburst cytokines and remedies. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:929–38, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2021.1906637>.
- Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses*. 2020;145:110345, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110345>.
- Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev*. 2020;19:102524, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524>.
- Bastug A, Aslaner H, Aybar Bilir Y, Kemirtlek N, Gursoy FM, Bastug S, et al. Multiple system inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in an adult and an adolescent. *Rheumatol Int*. 2021;41:993–1008, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04843-1>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>.
- Perrot L, Hemon M, Busnel JM, Muis-Pistor O, Picard C, Zandotti C, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e6–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30396-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30396-9).
- Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, van der Bijl AE, Venhuizen AC, Huizinga TWJ, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219859>, [annrheumdis-2021-219859](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219859).
- Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e324–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00067-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00067-9).
- Roongta R, Chattopadhyay A, Ghosh A. Correspondence on “onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?”. *Ann Rheum Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220479>, [annrheumdis-2021-220479](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220479).
- Joo YB, Lim YH, Kim KJ, Park KS, Park YJ. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:199, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-019-1977-9>.
- Derksen VFAM, van der Woude D. Response to: “Correspondence on ‘Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?’” by Roongta et al. *Ann Rheum Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220516>, [annrheumdis-2021-220516](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220516).