

Casos clínicos

Vasculitis leucocitoclástica posterior a vacuna contra la COVID-19

Leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine

Federico Ceccato¹, Josefina T. Weidmann², Paula Difilippo³, Agustina Albrecht³

¹ Sección Reumatología, Sanatorio Premed, Santa Fe, Argentina

² Sección Dermatología, Sanatorio Premed, Santa Fe, Argentina

³ Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio Premed, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: vacunas; vasculitis; vacunas contra la COVID-19; evento adverso atribuible a la vacunación.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (228-231)

Contacto del autor: Federico Ceccato

E-mail: fceccatogaray@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 22/08/22

Fecha de trabajo aceptado: 06/12/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: vaccines; vasculitis; COVID-19 vaccine; adverse event following immunization.

RESUMEN

Varios reportes comunicaron diferentes tipos de vasculitis en asociación temporal con una variedad de vacunas, y más recientemente con las vacunas para enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Sin embargo, la escasez de estudios controlados y la heterogeneidad metodológica de los reportes no permiten una conclusión clara sobre su relación causal. Informamos el caso de un varón que desarrolló vasculitis leucocitoclástica, confirmada por biopsia de piel y sin compromiso sistémico, luego de la inmunización contra la COVID-19 con la vacuna de AstraZeneca.

ABSTRACT

Several reports have described different types of vasculitis in temporal association with a variety of vaccines, and more recently with vaccines for COVID-19 disease. However, the scarcity of controlled studies and the methodological heterogeneity of the reports do not allow a clear conclusion about its causal relationship. We report the case of a male who developed leukocytoclastic vasculitis, confirmed by skin biopsy and without systemic involvement, after the second dose of AstraZeneca's anti-COVID-19 vaccine.

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo XVIII -comenzando con la inoculación de Janner con suero de vaca como medio de inmunización contra la viruela, seguida por Pasteur quien perfeccionó la técnica y desarrolló vacunas adicionales- la práctica de la vacunación se ha convertido en una de las piedras angulares de la medicina moderna. Sin

embargo, existen datos en la literatura sobre la aparición de una amplia gama de manifestaciones autoinmunes relacionadas con la administración de distintos tipos de vacunas. Estas abarcan el desarrollo de autoanticuerpos, manifestaciones limitadas a un órgano específico y manifestaciones sistémicas, incluso con enfermedades bien definidas (como lupus eritema-

toso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome Sjögren, vasculitis)¹⁻⁴.

Recientemente algunos reportes informaron la aparición de casos de vasculitis, de nuevo comienzo o recurrencias, posterior a la vacunación contra la COVID-19^{5,6}.

El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de vasculitis leucocitoclástica posterior a la inmunización con vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) de AstraZeneca-Oxford.

Caso clínico

Paciente masculino, de 49 años de edad, derivado a la consulta externa de Reumatología por lesiones cutáneas en brazos, abdomen y piernas.

Relata que en junio de 2021 recibe la primera dosis de la vacuna anti-COVID-19 (AZD1222), evolucionando 2-3 días después con lesiones purpúricas periumbilicales y en la cara anterior del muslo, lesiones que persisten y por las cuales el paciente no acude a la consulta médica. Dos meses después recibe la segunda dosis de la vacuna anti-COVID-19 (AZD1222), y a los 2-3 días posteriores, las lesiones se exacerban y extienden. El resto del interrogatorio, sin particularidades.

Antecedentes patológicos: hipertensión arterial, 4 meses antes infección aguda por COVID-19 y fibrilación auricular aguda. Tratamiento actual: bisoprolol 5 mg/día, valsartán 160 mg/día y lercanidipina 10 mg/día.

Examen físico: lesiones purpúricas, maculopapulosas (palpables) en abdomen, cara interna de brazos y miembros inferiores, con predominio periumbilical, glúteos y dorso de pies (Figura 1). Resto del examen físico, sin particularidades.

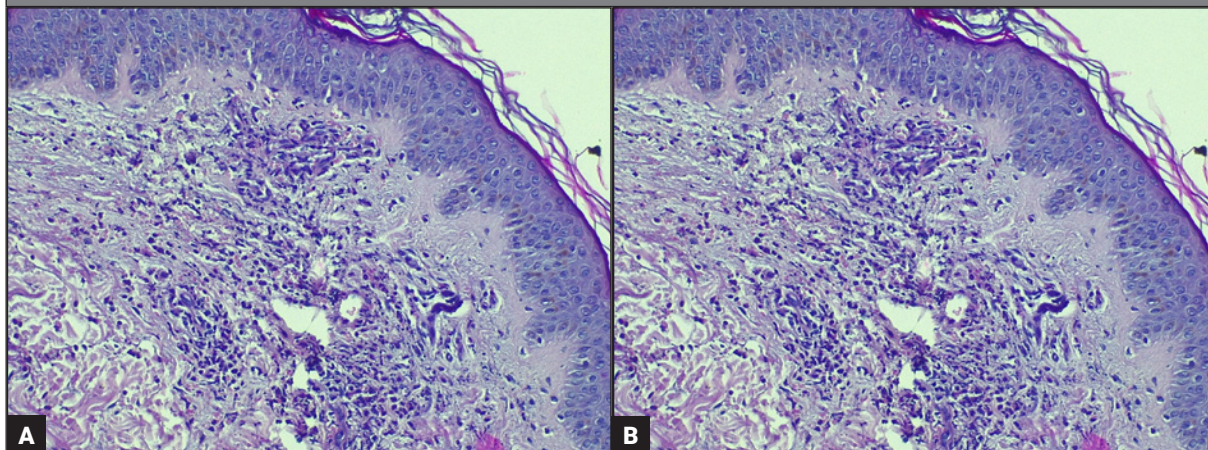
Laboratorio: hemograma, plaquetas, función renal, hepatograma y sedimento orina, normales. FAN (-), ANCA P y C (-), MPO y PR3 (-), crioglobulinas (-), C3 y C4 normal, VIH (-), VHC (-), VHB AgS (-), hisopado PCR SARS-CoV-2 (-). Se descarta infección activa y compromiso sistémico. La biopsia de piel informa vasculitis leucocitoclástica (Figura 2). Comienza tratamiento con meprednisona 8 mg vía oral con resolución del cuadro, buena evolución y sin recaídas en los 6 meses posteriores.

Se comunica como evento adverso probablemente atribuible a la vacunación y/o inmunización (ESAVI) al Programa Provincial de Farmacovigilancia de la provincia de Santa Fe.

Figura 1: Lesiones purpúricas, maculopapulosas.



Figura 2: Epidermis con leve hiperqueratosis con patrón en cesta. Dermis superficial con eritrocitos extravasados, pequeños vasos superficiales, congestivos e infiltrado inflamatorio linfocitario, con aislados eosinófilos y polimorfonucleares que se disponen a nivel perivascular, con compromiso de la pared capilar y carioexis. Hallazgos histológicos vinculables a vasculitis leucocitoclástica. A) HyE 40X; B) HyE 10X.



DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas se han notificado casos de vasculitis en asociación con una variedad de vacunas, especialmente influenza, bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y virus de la hepatitis B, entre otras. Los tipos de vasculitis más frecuentemente comunicados fueron: vasculitis cutáneas, púrpura de Schonlein-Henoch, enfermedad Kawasaki, vasculitis asociada ANCA, arteritis células gigantes/polimialgia reumática (ACG/PMR) y panarteritis nodosa (PAN)^{1,2}.

Debido a la pandemia de SARS-CoV-2 se desarrollaron otros tipos de vacunas con nuevas tecnologías, como las vacunas de ARNm (no incluyen adyuvantes) o las vectorizadas por virus. Varios estudios demostraron un perfil general seguro y eficaz de estas vacunas, incluso en pacientes con enfermedades inmunitarias conocidas, aunque aún falta tiempo y observación para comprender los efectos a largo plazo o la seguridad con respecto a eventos menos frecuentes^{7,8}.

Recientemente se informaron diversos fenómenos autoinmunes, incluidos casos de vasculitis, de nuevo comienzo o recaídas, sistémicas o limitadas a un órgano, asociadas de manera temporal a las diferentes vacunas aprobadas contra la COVID-19^{5,6,9,10}. Los tipos de vasculitis más frecuentemente descriptos en la literatura son vasculitis cutáneas, vasculitis IgA y asociada a ANCA, entre otras, y las vacunas más utilizadas fueron las vacunas ARNm, pero también las vectorizadas por virus y a virus inactivados. La mayoría de los reportes demostró que los

pacientes resolvieron el cuadro sin secuelas y con tratamiento específico. En nuestro caso, informamos un paciente que desarrolló vasculitis leucocitoclástica, sin compromiso sistémico, luego de la aplicación de la vacuna anti-COVID-19 de AstraZeneca.

Mettler et al. analizaron reportes relacionados con las vacunas contra la COVID-19 extraídos de VigiBase (una base de datos de la Organización Mundial de la Salud -OMS- que contiene informes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de más 130 países) y observaron 147 casos de ACG, 290 casos de PMR y 9 casos de ACG con PMR. De los 446 pacientes, los casos notificados con vacuna ARNm fueron el 61,9% y con vacuna vector viral, el 37,4%¹¹. No obstante, la heterogeneidad de los informes respecto de las características clínicas, la epidemiología y sobre todo el método diagnóstico, hacen que la comparación de datos y las conclusiones sean dificultosas.

Semejante a las infecciones virales, y en el contexto del concepto de mosaico de autoinmunidad, las manifestaciones de autoinmunidad asociadas a vacunas se han atribuido a la reactividad cruzada entre antígenos (mimetismo molecular) o al efecto del adyuvante¹. Este efecto adyuvante se relaciona con el síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), descripto por Shoenfeld y Agmon-Levin en 2011¹². Otro mecanismo es la activación del espectador (*bystander activation*) que conduce a células T autorreactivas, activación policlonal y propagación de epítomos¹. Recien-

temente ha cobrado fuerza el papel que desempeñan las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en la autoinflamación y la interacción de algunos adyuvantes vacunales clínicamente relevantes (aluminio, emulsiones, saponinas, entre otros), que activan el inflammasoma NLRP3, liberan IL1 β e inducen "NETosis"¹³. Los NET son muy proinflamatorios y proporcionan un estímulo antigénico sostenido. Quizás la asociación entre un "adyuvante" de estas vacunas nuevas -como las nanopartículas lipídicas o al mismo ARN contenido en la vacuna, que se presenta como antígeno y adyuvante, o bien otros excipientes- predispone al desarrollo de dichos síndromes autoinmunes en individuos genética e inmunológicamente predispuestos^{9,14}. Sin embargo, los mecanismos patogénicos entre las vacunas y las manifestaciones autoinmunes son complejos y aún no están completamente dilucidados.

Aún es tema de debate si la vacunación debe considerarse un posible factor de riesgo para inducir cualquier manifestación clínica de vasculitis. Diferentes estudios epidemiológicos no pudieron encontrar un nexo causal¹⁵. Además, un mismo tipo de vasculitis puede tener diferentes causas y un mismo agente puede inducir diferentes tipos de vasculitis, por lo tanto, la relación de causalidad sería difícil de establecer¹⁶.

Nuestro trabajo suma evidencia sobre la posible asociación entre la vasculitis y las nuevas vacunas contra la COVID-19. Creemos que los beneficios de la vacunación superan considerablemente este y otros potenciales riesgos, muy poco frecuentes en relación con los millones de dosis administradas. Además, es importante continuar el monitoreo y la comunicación científica de estos eventos, no solo para evaluar la seguridad, sino para mantener la confianza en el procedimiento de inmunización y promover el desarrollo de vacunas más seguras y personalizadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 2015;100:190-209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
- Felicetti P, Trotta F, Bonetto C, et al. Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization. A descriptive analysis across three international databases. *Vaccine* 2016;34(51):6634-6640. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.027.
- Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38(3):235-245. doi: 10.1080/08916930500050277.
- Olivieri B, Betterle C, Zanoni G. Vaccinations and autoimmune diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(8):815. doi: 10.3390/vaccines9080815.
- Abdelmaksoud A, Wollina U, Temiz SA, Hasan A. SARS-CoV-2 vaccination-induced cutaneous vasculitis: Report of two new cases and literature review. *Dermatologic Therapy* 2022; 35(6): e15458. doi:10.1111/dth.15458.
- Sugita K, Kaneko S, Hisada R, et al. Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep* (2022). doi: 10.1007/s13730-022-00695-1.
- Lai CC, Chen IT, Chao CM, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. COVID-19 vaccines: concerns beyond protective efficacy and safety. *Expert Rev Vaccines* 2021;20(8):1013-1025. doi: 10.1080/14760584.2021.1949293.
- Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Mahroum N, Pineda C, Shoenfeld Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? *Clin Rheumatol* 2022;41(5):1603-1609. doi: 10.1007/s10067-022-06149-4.
- Izci-Duran T, Turkmen E, Dilek M, Sayarlioglu H, Arik N. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int* 2021;41(8):1523-1529. doi: 10.1007/s00296-021-04914-3.
- Mettler C, Jonville-Bera AP, Grandvuillemin A, Treluyer JM, Terrier B, Chouchana L. Risk of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a global pharmacovigilance study. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(2):865-867. doi: 10.1093/rheumatology/keab756.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
- Kashir J, Ambia AR, Shafqat A, Sajid MR, AlKattan K, Yaqinuddin A. Scientific premise for the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *J Leukoc Biol* 2022;111(3):725-734. doi: 1002/JLB.5COVR0621-320RR.
- Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165(4):386-401. doi: 10.1111/imm.13443.
- Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization. Systematic literature review. *Vaccine* 2016;34(51):6641-6651. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.026.
- Hoffman GS, Calabrese LH. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(8):454-462. doi: 10.1038/nrrheum.2014.89.