

Manifestaciones cutáneas e histopatología en pacientes graves por COVID-19

Cutaneous and histopathological characteristics in patients with severe SARS-CoV-2 infection

Alicia Lemini López,¹ Erick David Cruz Flores,² Tania Islem Gamboa Jiménez,³ Francisco Hernández Pérez,⁴ Alexandra Emma Pérez Campos,² Rocío Lorena Arreola Rosales,³ Yelitza Astrid Valverde García,³ Diana Durón Vázquez,² Ciara Geneva Mejía Mancera,² Manuel Vladimir Franco Pasos,² Fany Gabriela Juárez Aguilar,³ Guillermo Flores Padilla,⁵ Margarita Eligio Ángeles,³ Marco Antonio Aguilar Urbano,⁶ Luis Guillermo Castellanos Pallares,³ Katia Hop García³ y Adriana Elizabeth Anides Fonseca¹

¹ Médico adscrito, Servicio de Dermatología y Micología Médica

² Médico residente, Servicio de Dermatología y Micología Médica

³ Médico adscrito, Servicio de Anatomía Patológica

⁴ Médico adscrito, Centro Regional Formador de Profesores en Área de la Salud

⁵ Médico adscrito, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez

⁶ Histotecnólogo, Servicio de Anatomía Patológica

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

Fecha de aceptación: junio de 2021

RESUMEN

Las manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se han publicado en todo el mundo, con una amplia variedad de lesiones exantemáticas, purpúricas y ampollas. Hasta la fecha no se ha reportado información acerca de las dermatosis asociadas a COVID-19 en pacientes hospitalizados en México.

OBJETIVO: describir las manifestaciones cutáneas más frecuentes y sus características histopatológicas en pacientes mexicanos con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS, en el periodo del 15 de marzo de 2020 al 15 de octubre de 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS: llevamos a cabo un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que se encontraban hospitalizados en el área COVID. Se incluyó a pacientes mayores de 18 años, con prueba positiva para SARS-CoV-2, que presentaron alguna dermatosis y a quienes se les realizó biopsia de piel para hacer estudios histopatológicos con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para C4d y langerina.

RESULTADOS: Se incluyó a 12 pacientes con dermatosis asociada a COVID-19 a quienes se les realizó biopsia de piel. En el 50% fueron dermatosis localizadas en un segmento corporal, con afección mayor en las extremidades inferiores, caracterizadas por dermatosis purpúricas en el 50% de los casos.

CONCLUSIONES: debido al tamaño reducido de la muestra, no fue posible establecer la correlación clínico-patológica ni la aso-

ABSTRACT

Skin manifestations due to SARS-CoV-2 have been reported in different countries. In Mexico, it has been published that urticaria and maculopapular rashes are the most frequent associated dermatosis.

OBJECTIVE: to describe the cutaneous manifestations and their histopathological characteristics in Mexican patients with SARS-CoV-2 infection at the Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS from March 15, 2020 to October 15, 2020.

MATERIAL AND METHODS: We carried out a retrospective, cross-sectional and descriptive study of patients diagnosed with COVID-19 who were hospitalized in the COVID area. Patients older than 18 years were included, with a positive test for SARS-CoV-2, who presented a dermatological manifestation and skin biopsy was performed for histopathological studies with hematoxylin-eosin and immunohistochemistry for C4d and langerin.

RESULTS: twelve patients with COVID-19 associated dermatosis who underwent skin biopsy were included. In 50% they were localized-dermatoses with a greater affection to the lower limbs, characterized by purpuric dermatoses in half of the cases.

CONCLUSIONS: the clinical-pathological correlation could not be established, not the association between proinflammatory and thrombotic laboratory indicators with histopathology due to the reduced sample size. Even so, our study provides both

CORRESPONDENCIA

Dra. Alicia Lemini López ■ aleminil65@gmail.com ■ Teléfono: 55 5627 6900, ext. 21539
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, C.P. 06720, Ciudad de México

ciación entre los indicadores de laboratorio proinflamatorios y tromboticos con la histopatología. Aun así, nuestro estudio aporta las características tanto clínicas como histopatológicas en pacientes hospitalizados por COVID grave.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, SARS-CoV-2, dermatosis, histopatología, C4d.

Introducción

Desde el inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 en diciembre de 2019, se ha reportado afectación en diferentes órganos, incluida la piel.¹ Las publicaciones incluyen reportes de casos,² series de casos^{3,4} y revisiones sistemáticas⁵ sobre la heterogeneidad de las manifestaciones dermatológicas asociadas a COVID-19 (coronavirus disease 2019). En nuestro país se han informado series de casos^{6,7} de manifestaciones cutáneas y reportes de casos⁸ de dermatosis asociadas a COVID. Se han postulado mecanismos fisiopatogénicos en los cuales C4d, un componente estable de la activación de la vía clásica del complemento, representa un producto de degradación del factor del complemento C4b y es un marcador de la respuesta humoral inflamatoria de la piel.⁹ Asimismo se ha utilizado langerina como marcador de células de Langerhans y determinar su activación en la piel como respuesta a la infección viral.¹¹

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de pacientes con diagnóstico de COVID-19 que se encontraban hospitalizados en el área COVID del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo del 15 de marzo de 2020 al 15 de octubre de 2020. Se incluyó a aquellos pacientes, mayores de 18 años, que presentaron manifestaciones cutáneas y fueron valorados por dermatólogos del mismo hospital durante su rotación como apoyo al área COVID, y se excluyó a quienes no tenían biopsias de piel. A todos los pacientes se les hizo una historia clínica, una exploración física dirigida a la piel y anexos, así como toma de biopsia de piel. Se recabaron los datos de edad, sexo, comorbilidad, apoyo avanzado de la vía aérea y topografía involucrada en la dermatosis. La morfología fue catalogada en uno de los siguientes patrones clínicos: perniosis, vesicular, exantema, urticariforme, livedoide y purpúrica. A la biopsia de piel se le realizó tinción de hematoxilina-eosina y se reportaron todos los hallazgos detectados en cada una de las capas de la piel, además la tinción de inmunohistoquímica para C4d y langerina. C4d es un componente estable de la activación de

clínica and histopathological characteristics in patients hospitalized for severe COVID.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, dermatosis, histopathology, C4d.

la vía clásica del complemento y representa un producto de degradación del factor del complemento C4b. El anticuerpo C4d va dirigido a ese componente. El uso de este anticuerpo es un auxiliar diagnóstico de la respuesta humoral inflamatoria en la piel. Langerina es un marcador de células de Langerhans utilizado en este estudio para identificar si había activación de estas células presentadoras de antígenos y explorar la respuesta directa a nivel de la piel y su posible relación con población residente de tejido. Se registraron los estudios de laboratorio realizados en la fecha de la valoración: protrombóticos (dímero d y fibrinógeno) y de inflamación (PCR [proteína C reactiva] y ferritina).

Resultados

Se valoraron 20 pacientes por dermatosis en el área COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales se incluyó a 12 pacientes que tenían biopsia de piel. Las características epidemiológicas, la topografía y los patrones clínicos se muestran en la tabla 1. Se afectaron en la misma proporción hombres y mujeres 1:1, la media de edad fue de 48 años (desviación estándar 18.96), en el 50% de los casos se presentó comorbilidad.

En cuanto a las características clínicas (tabla 1a), se observaron seis casos (50%) con dermatosis localizada en un segmento; el segmento corporal más afectado fueron las extremidades inferiores (40%) (figura 1a), seguido de las extremidades superiores (figura 2a) con cinco casos (25%), y seis casos (50%) fueron dermatosis diseminadas (figura 3a). El patrón clínico más frecuente en orden descendente fueron las dermatosis purpúricas con seis pacientes (50%) (figura 4a), dos casos con dermatosis vesiculares (16.7%), las dermatosis exantemáticas (figura 3a), urticariforme y perniosis se presentaron en un solo caso cada categoría (8.3%).

En las biopsias de piel teñidas con hematoxilina y eosina (tabla 1b) el principal diagnóstico histológico fue compatible con púrpura retiforme y dermatitis purpúrica o perivascular (figuras 2b, 3c y 4b). Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron: espongirosis (75%), dermatitis de interfase vacuolar en el 50% de los casos,

Tabla 1a. Características epidemiológicas

CATEGORÍA	VARIABLE	NÚMERO
Sexo	Mujer	6
	Hombre	6
Edad en años	10-30	3
	30-50	3
	>50	6
Comorbilidad	DM2	3
	HAS	3
	Otras*	5
Apoyo avanzado de la vía aérea	Sí	6
	No	6
Topografía	Localizada	6
	Diseminada	6
Segmento corporal	Cabeza y cuello	2
	Tronco	5
	Extremidades superiores	5
	Extremidades inferiores	8
Clasificación clínica	Purpúrica	6
	Vesicular/ampollosa	2
	Perniosis	1
	Exantema	1
	Escrofulodermia	1
	Urticariforme	1
	Livedoide	0

DM (diabetes mellitus), HAS (hipertensión arterial sistémica), *otras: trasplante renal, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide, obesidad, hipotiroidismo.

Tabla 1b. Características histopatológicas más importantes reportadas en las biopsias de piel de los pacientes

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	NÚMERO
Espangiosis	9
Dermatitis de interfaz vacuolar	6
Dermatitis perivascular	12
Infiltrado	
Mixto	5
Neutrófilos	4
Linfocitos	3
Vasos profundos trombosados	2
Depósito de complemento vascular	6
Expresión de langerina en dermis	2

Tabla 1c. Determinación de la razón de momios de biomarcadores y dermatitis de interfase, depósito de complemento

	RM (IC 95%)	p*
Dermatitis de interfaz		
Dímero D elevado	2.0 (0.194-20.61)	0.500
PCR elevada	0.2 (0.14-2.911)	0.273
Fibrinógeno elevado	0.3 (0.108-1.034)	0.033
Depósito de complemento		
Dímero D elevado	0.5 (0.49-5.154)	0.500
PCR elevada	5.0 (0.34-72.76)	0.273
Fibrinógeno elevado	5.0 (0.34-72.76)	0.273

Parámetros normales: dímero D 0.1-0.8 µg/L, PCR (proteína C reactiva) 10 mg/dL, fibrinógeno 190.3-374.9 g/L. *Chi²

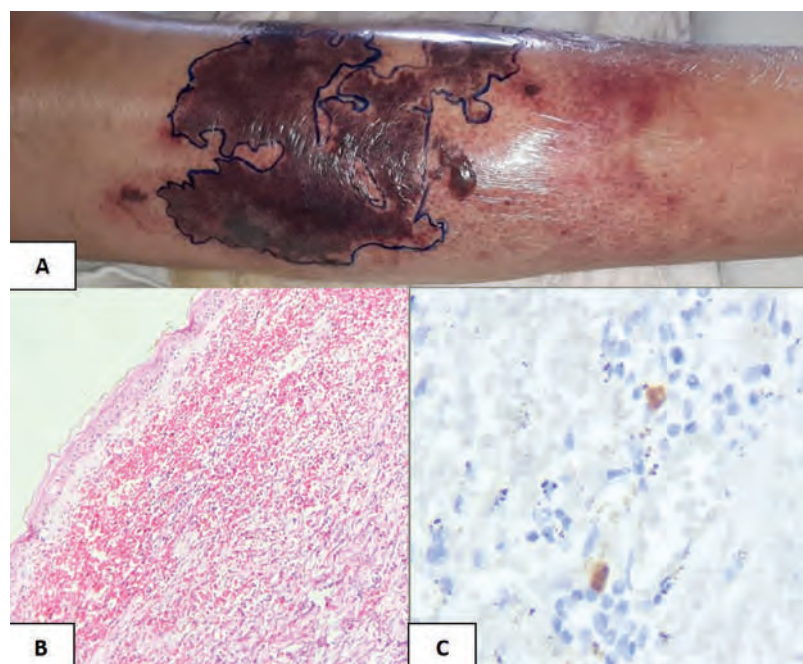


Figura 1. Paciente masculino con COVID-19 y púrpura retiforme. A) Dermatitis en la extremidad inferior caracterizada por escaras, manchas purpúricas y retiformes. B) 40x hematoxilina-eosina. Vasculitis linfocítica. C) Inmunohistoquímica (40x). Se observan depósitos de c4d dentro de la microvasculatura.

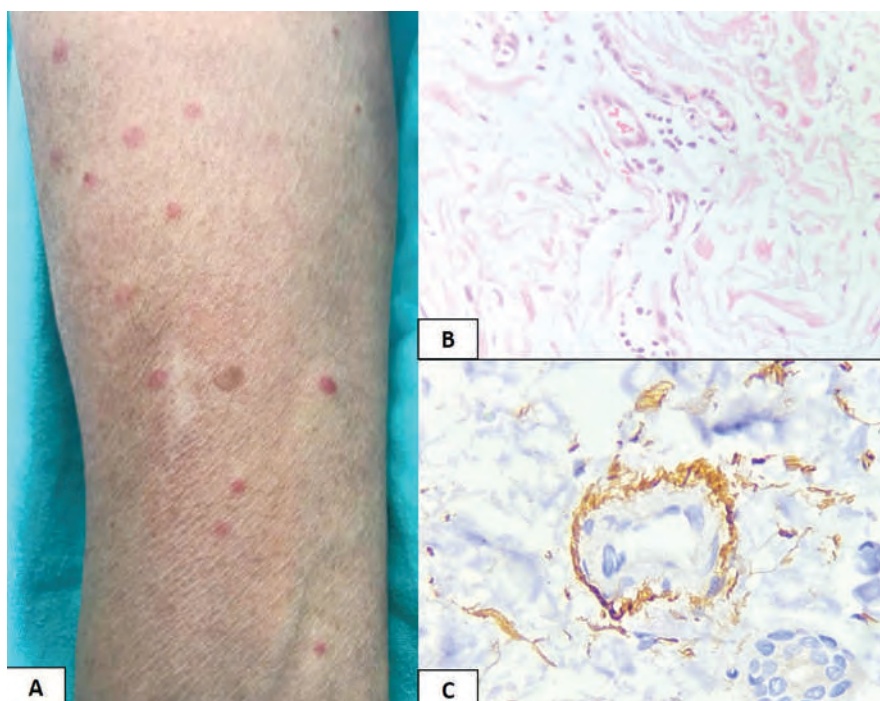


Figura 2. Paciente femenino con COVID-19 y dermatosis eritematopurpúrica. A) Dermatitis en el antebrazo izquierdo caracterizada por manchas eritematopurpúricas. B) HE 40x. Infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos maduros. C) 40x Inmunohistoquímica. Se observan depósitos de c4d dentro de la microvasculatura.

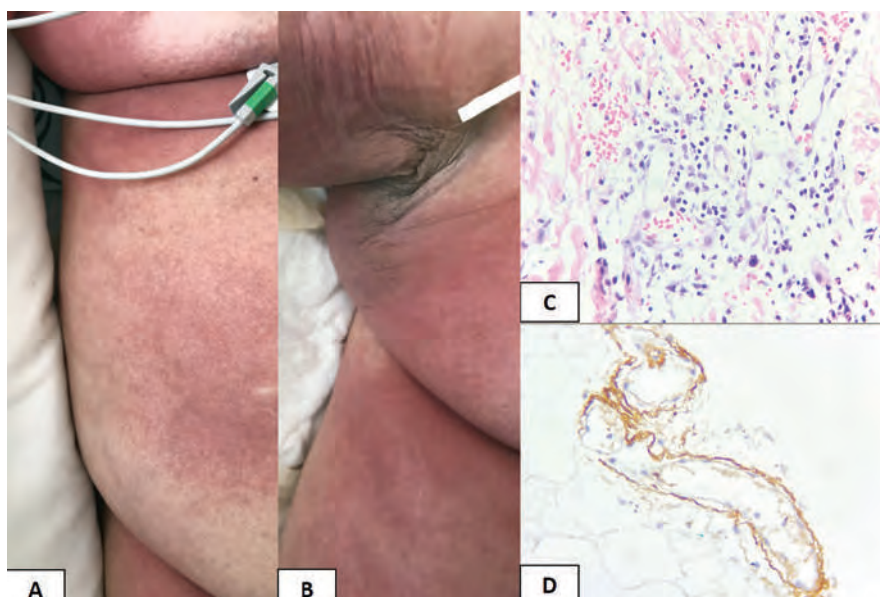


Figura 3. Paciente femenino con COVID-19 y dermatosis exantemática. A) Dermatitis en el tronco anterior y el abdomen caracterizada por exantema purpúrico. B) Dermatitis periflexural caracterizada por eritema difuso C) HE 40x. Infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y eosinófilos sin daño de la microvasculatura y extravasación de eritrocitos. D) 40x inmunohistoquímica. Se observan depósitos de C4d dentro de la microvasculatura.

dermatitis perivascular (100%) en la dermis con infiltrado mixto (41%) compuesto principalmente por neutrófilos y linfocitos, y la afección a los vasos profundos fue baja (16.6%). Los depósitos de C4d fueron positivos en la mitad de las biopsias, y sólo dos casos presentaron langerina positiva en la dermis superficial (figuras 1c, 2c, 3d y 4d)

Al realizar el análisis inferencial se encontró que no hubo diferencia estadística significativa entre los patrones histológicos y los valores de laboratorio, tampoco se observó que fuera un riesgo para su desarrollo (tabla 1c).

Discusión

El cuadro clínico ocasionado por COVID-19 es variado, desde infecciones asintomáticas hasta casos de síndrome de dificultad respiratoria agudo y falla orgánica múltiple.^{1,2} En la piel se han reportado casos en diferentes países: Italia,² China³ y Francia,⁴ donde se describen exantemas, perniosis y urticarias como las manifestaciones más frecuentes. Galván y colaboradores catalogaron las manifestaciones clínicas en cinco patrones: perniosis, vesiculares, exantemas, urticariformes y liveoides o necró-

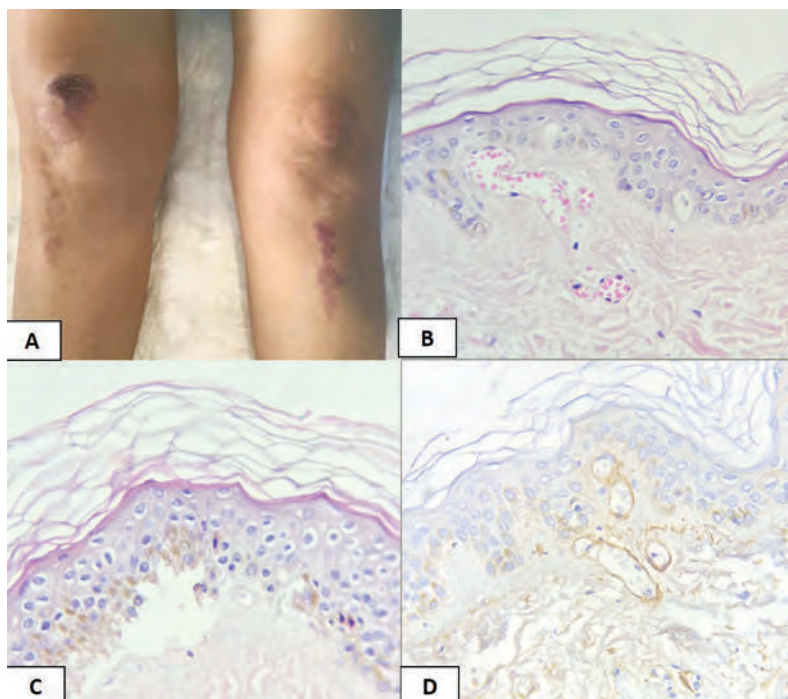


Figura 4. Paciente femenino con COVID-19 y dermatosis purpúrica ampollosa. A) Dermatitis en las extremidades inferiores caracterizada por ampollas y mancha retiforme purpúrica. B) HE 40x. Infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos y eosinófilos sin daño de la microvasculatura. C) HE 40x. Cuerpos apoptóticos, discreta vacuolización de células de la capa basal y epidermotropismo con linfocitos moderados. D) 40x inmunohistoquímica. Se observan depósitos de C4d dentro de la microvasculatura.

ticas. Encontraron con mayor frecuencia exantemas, y en relación con el grado de afección, las lesiones semejantes a perniosis se asociaban con grado de afección leve, y las livedoides se relacionaron con los casos de mayor gravedad.⁵ En los estudios donde se incluyó a pacientes mexicanos, Rodríguez-Cerdeira y colaboradores reportaron una investigación con 31 pacientes, donde las presentaciones clínicas más frecuentes fueron la urticaria y las lesiones semejantes a perniosis, además sugieren que las formas purpúricas y necróticas se presentan en casos más graves y en estadios finales.⁶ Por otra parte, el equipo de Welsh reportó 164 pacientes con mayor daño en el tronco y la urticaria como el diagnóstico clínico más común.⁷ En nuestro estudio se encontró, como en la bibliografía internacional, que las extremidades inferiores fueron el sitio con mayor frecuencia de afección y el patrón morfológico predominante fueron las dermatosis purpúricas. A diferencia del resto de las investigaciones, el 50% de nuestra población se encontraba con apoyo avanzado de la vía aérea al momento de la valoración y 10 pacientes hospitalizados que tenían por lo menos un valor de laboratorio proinflamatorio y/o trombótico elevado que podría estar ocasionando vasculopatía en la dermis, demostrado por el depósito de C4d dentro de la microvasculatura, como informaron Magro y colaboradores, quienes identificaron una vasculopatía trombogénica pauciinflamatoria, con depósito de C5b9 y C4d en la piel con lesiones purpúricas.⁹ El equipo de Kaya también propone que las lesiones

purpúricas y livedoides muestran vasculopatía trombogénica acompañada de un depósito extenso y llamativo de C5b-9 y C4d dentro de la microvasculatura.¹⁰

Con base en lo anterior, se tomaron biopsias de piel para determinar el daño vascular y sólo se encontraron tres casos con diagnóstico histológico compatible con púrpura retiforme y seis casos presentaron tinciones positivas para el depósito de C4d en la microvasculatura. Los seis casos tuvieron al menos un indicador proinflamatorio elevado y los tres casos de púrpura retiforme tuvieron dímero D elevado. Sin embargo, no se encontró asociación estadística significativa entre los valores de laboratorio indicadores de trombosis ni de inflamación con los patrones histopatológicos. Al igual que el reporte de Gianotti,¹¹ los casos presentados involucran una gran variedad de manifestaciones cutáneas y la expresión de C4d y langerina.

De los 12 pacientes incluidos en el estudio, se presentaron tres casos que tienen diagnósticos no asociados a las dermatosis COVID: el primero en un paciente con escrofulodermia y síntomas respiratorios de alarma, el segundo un herpes zóster con presentación livedoide y el tercero un herpes simple diseminado.

No obstante, una limitante de nuestro estudio son los pocos casos que se incluyeron, siendo una población no representativa para poder realizar la evaluación estadística; aún así se logró hacer estudio histopatológico y análisis de marcadores de inflamación.

Conclusiones

De acuerdo con nuestra experiencia, y debido a que las manifestaciones cutáneas por COVID-19 son heterogéneas, en aquellas dermatosis comunes que tienen un comportamiento atípico y un patrón purpúrico necrótico sugerimos tener en cuenta investigar inmunocompromiso y a su vez, en esta pandemia, descartar COVID-19.

En pacientes conocidos con COVID-19 que presentan un patrón exantemático o un componente purpúrico se debe realizar un protocolo de estudio que incluya biopsia de piel, a fin de observar cambios estructurales y descartar otras dermatosis, principalmente reacciones cutáneas a medicamentos. La histopatología de las lesiones cutáneas en COVID-19 es heterogénea, lo que puede reflejar los diferentes mecanismos de interacción de SARS-CoV-2 en la piel. Es importante hacer biomarcadores para investigar la respuesta inmune innata mediada por el complemento como C4d y C5b-9, así como biomarcadores de la respuesta inmune adaptativa como langerina, entre otros.

En nuestra población, las dermatosis en los pacientes con COVID-19 afectan principalmente las extremidades inferiores y se expresan en formas purpúricas. Sugerimos que la gravedad de los pacientes condiciona la expresión clínica de púrpura retiforme y los patrones histológicos purpúricos, así como el depósito del complemento intravascular en la dermis, aunque estadísticamente no fue significativo por el número reducido de casos que se incluyeron, se ha reportado que la púrpura retiforme puede ser por daño directo a la pared o bien por obstrucción de la luz del vaso. Se ha descrito una coexpresión de C4d y la proteína Spike del virus. La importancia de nuestro estudio es la aportación de nuevos datos clínicos e histológicos de las dermatosis asociadas a COVID en pacientes hospitalizados por síntomas pulmonares graves.

Agradecimientos

Los autores agradecemos el interés y esfuerzo de todo el personal del Servicio de Dermatología y Anatomía Patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singhal T, A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19), *Indian J Pediatr* 2020; 87(4):281-6.
2. Recalcati S, Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(5):e212-3.
3. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J *et al*, Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia, *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;41(10):E006.
4. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C *et al*, Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 10.1111/jdv.16544.
5. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A *et al*, Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases, *Br J Dermatol* 2020;183(1):71-7.
6. Rodríguez-Cerdeira C, Uribe-Camacho BI, Silverio-Carrasco L, Méndez W, Mahesh AR, Tejada A, Beirana A *et al*, Cutaneous manifestations in COVID-19: report on 31 cases from five countries, *Biology (Basilea)* 2021; 10(1):54.
7. Welsh EC, Alfaro Sánchez AB, Ortega Gutiérrez GL, Cárdenas-de la Garza JA, Cuéllar-Barboza A, Valdés-Espinosa RA *et al*, COVID-19 dermatological manifestations: results from the Mexican Academy of Dermatology COVID-19 registry, *Int J Dermatol* 2021.
8. Cepeda-Valdés R, Carrión-Álvarez D, Trejo-Castro A, Hernández-Torre M y Salas-Alanís J, Cutaneous manifestations in COVID-19: familial cluster of urticarial rash, *Clin Exp Dermatol* 2020;10.1111/ced.14290.
9. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J *et al*, Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases, *Transl Res* 2020; 220:1-13.
10. Kaya G, Kaya A y Saurat JH, Clinical and histopathological features and potential pathological mechanisms of skin lesions in COVID-19: review of the literature, *Dermatopathology* (Basilea) 2020; 7(1):3-16.
11. Gianotti R, Zerbi P y Dodiuk-Gad RP, Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy, *J Dermatol Sci* 2020; 98(2):141-3.