

3. Orden SCO/2754/2007, de 4 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. BOE núm. 230 de 25 de septiembre de 2007, p. 38911-38915. [consultado 3 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2007/09/25/pdfs/A38911-38915.pdf>.
 4. González-Cruz C, Descalzo MÁ, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, et al. Proportion of Potentially Avoidable Referrals From Primary Care to Dermatologists for Cystic Lesions or Benign Neoplasms in Spain: Analysis of Data From the DIADERM Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110:659–65.
 5. Jayakumar KL, Lipoff JB. Trends in the dermatology residency match from 2007 to 2018: Implications for the dermatology workforce. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:788–90.
 6. Alam M, Waldman A, Maher IA. Practice and Educational Gaps in Surgery for Skin Cancer. *Dermatol Clin*. 2016;34:335–9.
 7. Wang JV, O'Connor M, McGuinn K, Albornoz CA, Keller M. Feedback practices in dermatology residency programs: Building a culture for millennials. *Clin Dermatol*. 2019;37:282–3.
 8. Gallup. How millennials want to work and live. 2016. [consultado 18 En 2020] Disponible en: <https://www.gallup.com/workplace/238073/millennials-work-live.aspx>.
 9. St Claire KM, Rietcheck HR, Patel RR, Dellavalle RP. An assessment of social media usage by dermatology residency programs. *Dermatol Online J*. 2019;25:1–6.
 10. Huang WW, Feldman SR. The cost of applying to dermatology residency. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:775–6.
- T. Montero-Vilchez^a, A. Molina-Leyva^{a,*}, A. Martínez-López^a, A. Buendía-Eisman^b, R. Ortega-Olmo^b, S. Serrano-Ortega^b y S. Arias-Santiago^{a,b}
- ^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España
^b Departamento de Dermatología, Universidad de Granada, Granada, España
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: alejandromolinaleyva@gmail.com (A. Molina-Leyva).
- <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.010>
 0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos IgA en pacientes con lesiones pernióticas asociadas a COVID-19



Immunoglobulin A Antiphospholipid Antibodies in Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic

Sr. Director:

En el mes de abril, y por la información en los medios de posible asociación de lesiones cutáneas y SARS-CoV-2, nos han consultado por una gran cantidad de lesiones acrales purpúricas autolimitadas¹.

Se abren numerosos campos de estudio en los que el laboratorio debe jugar un papel fundamental y las manifestaciones cutáneas pueden explicar en muchos ámbitos el comportamiento diferente del virus en los organismos, tanto en el diagnóstico, como en el seguimiento de la enfermedad. Creemos que en la fase inicial de la infección, la mucosa puede jugar un papel fundamental con anticuerpos IgA.

Hemos revisado retrospectivamente 11 pacientes con lesiones pernióticas^{2,3} estudiados en el Hospital de Almansa (Albacete, España) (fig. 1), alguno de ellos había tenido manifestaciones clínicas relacionadas con SARS-CoV-2 hasta dos semanas antes de la aparición de las lesiones cutáneas, las edades entre dos y 40 años. Las lesiones eran pápulas y máculas purpúricas eritematosas acrales^{4,5}, con edema acompañante, en ocasiones evolucionando a ampollas, vesículas, pseudopústulas y costras (fig. 2).

Solicitamos: Hemograma, hepático, Ferritina, ANA, anticoagulante lúpico, inmunoglobulinas, IgA, IgG e IgM anticardiolipina^{6,7}. Antiglucopterinas, complemento C3 y C4, Test de inmunocromatografía lateral «COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette» de Zhenjiang Orient Gene Biotech Co., Ltd.*



Figura 1 Imagen típica de pernio común en todos los pacientes.



Figura 2 Evolución a ampollas y costras.

La PCR n Cov2019 (ex nasofaríngeo), se realizó sólo en dos, por presentar clínica activa y fue positiva en uno, y la prueba rápida para anticuerpos IgM / IgG*, realizada en todos, sólo positiva en tres de ellos, uno con clínica activa (PCR+), y otros dos asintomáticos, que habían presentado un cuadro de infección durante dos semanas autolimitado, al final de las cuales mostraron la perniosis. Las pruebas de laboratorio, revelaron disminución de complemento C3 en cinco pacientes y elevación de IgA anticardiolipina en todos estos, aunque discretamente elevados no se consideran positivos por los parámetros marcados por el laboratorio externo.

Analizando las similitudes de la infección SARS CoV-2, con los síndromes dermatológicos donde intervienen los autoanticuerpos se puede concluir:

1. Etiología viral de enfermedades autoinmunes⁶, junto con genéticas y ambientales. Tras la infección por SARS-CoV-2, primera fase de infección vírica y una segunda fase similar a síndrome autoinmunitario agudo y transitorio (en paciente genéticamente predispuesto).
2. Generación de auto anticuerpos: El SARS-CoV-2 se aprovecha de nuestra maquinaria para replicarse, se muestran en la superficie de las células y en las micropartículas, generando fosfolípidos ácidos como la fosfatidilserina. Esta exposición en los vasos sanguíneos puede provocar un síndrome antifosfolipídico transitorio, como se describe en la literatura⁶ y podría explicar estas lesiones cutáneas cómo en el síndrome antifosfolípido y en el lupus pernicioso.
3. Generación de IgA contra las mucosas, donde se encuentra el primer contacto con el virus^{6,8}, con lo cual justificaría que la respuesta inmunológica no tenga memoria (cuadros autolimitados), y sólo unos pocos los que presentarían memoria IgG. Justificaría también la sintomatología tan severa que aparece en mucosas como odinofagia, disfagia, anosmia y pérdida del gusto, síntomas comunes con enfermedades autoinmunitarias.

Papel de los anticuerpos IgA neutralizantes en la resolución de la infección, sobre todo de los pacientes con síntomas leves, ya que el virus SARS-CoV-2 afecta en las primeras etapas de la infección a las mucosas respiratorias, este análisis puede abrir estrategias diagnósticas y terapéuticas tempranas⁸.

El documento de interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 del 24 de abril del Ministerio de Sanidad⁹, distingue cuatro fases:

1. Presintomática (PCR+).
2. Fase inicial (de uno a siete días). La PCR+, y pueden ser positivos los anticuerpos IgA/IgM. Son infectivos tanto los sintomáticos como los asintomáticos.
3. 2ª fase (de ocho a 14 días). La IgA se negativiza y la PCR puede negativizarse. La IgM es positiva y la IgG puede serlo. En esta fase la infección suele estar resuelta, riesgo mínimo de infección, en los asintomáticos y leves.
4. 3ª fase (> 15 días). La PCR puede ser positiva y hay aumento de anticuerpos IgG e IgM. La infección está pasada en asintomáticos y leves. Hasta los 50 días no se considera resuelta en los pacientes graves.

En nuestros pacientes, las pruebas de anticuerpos anticardiolipinas se realizan tras cuatro a ocho semanas de iniciar la clínica cutánea, por las dificultades del momento.

Como conclusión, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, ya sea en el contexto de un lupus eritematoso sistémico o de un síndrome antifosfolípido primario, se ha asociado al desarrollo de perniosis. En este caso sería síndrome antifosfolipídico secundario a la infección por coronavirus u otro virus de forma aguda y transitoria. Este sorprendente cuadro clínico es atípico por tener una clara relación con una infección en los días previos⁵, y no con temperaturas frías extremas y aunque tiene una relación temporal con la pandemia, en ninguno de los pacientes, excepto en tres hay evidencia demostrable de infección por SARS-CoV-2. Aumentos transitorios de inmunoglobulinas, de ahí la importancia de hacer las analíticas en la fase inicial, fase más infectiva, la generación de micro partículas (fosfolípidos, glicoproteínas) que generen anticuerpos/autoanticuerpos que si son IgA, desaparecen con rapidez.

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al responsable de Laboratorio de mi Hospital, por esa gran motivación intrínseca que desprende y a los pacientes y resto de profesionales sanitarios, que más que nunca en esta

situación de pandemia han demostrado sus ganas incesantes de luchar.

Bibliografía

1. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad. Dermatol Venereol.* 2020 Mar 26. DOI: 10.1111/jdv.16387 (epub antes de impresión).
2. 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;28:41.
3. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24;83:e61-3. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.093. [Epub antes de impresión].
4. Mazzotta F, Troccoli T. A new vasculitis at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol (Monday's case).* 2020;30:75-8, <http://ejpd.com> consultado 13/4/2020.
5. Román J, Baselga E, Mitjà O, Riera-Martí N, Garbayo P, Vicente A, et al. Chilblain and Acral Purpuric Lesions in Spain During Covid Confinement: Retrospective Analysis of 12 Cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2020 Apr 22;111:426-9, doi: 10.1016/j.ad.2020.04.002. Online ahead of print.
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiannng W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38.
7. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:256-63.
8. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. Mayo. 2020, medRxiv preprint doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365 [Epub antes de impresión].
9. Documento de Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 del 24 de abril de 2020. Versión 2. Ministerio de Sanidad. Aprobado por la Ponencia de Alertas, Preparación y Respuesta con la colaboración de la SEIMC.

M.A. Cuenca Saez^{a,*}
y S.L. Gomez-Biezna^b

^a *Servicio de Dermatología, Hospital General de Almansa, Albacete, España*

^b *Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General de Almansa, Albacete, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: acuencas58@gmail.com
(M.A. Cuenca Saez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.006>
0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).