

# Eritema Nodoso: Uma Manifestação Cutânea Rara Associada à Exposição ao RNA do SARS-CoV-2

## Erythema Nodosum: A Rare Skin Manifestation Associated with SARS-CoV-2 Mrna Exposure

Teresa Abegão , Mariana Antão , Pedro Gomes Santos , Karolina Aguiar , Carlos Cabrita 

### Resumo:

O eritema nodoso é uma patologia inflamatória do tecido adiposo subcutâneo, que cursa com nódulos violáceos, tipicamente simétricos e localizados na região pré-tibial. Pode ser manifestação dermatológica de múltiplas patologias, medicamentos ou vacinas. A fisiopatologia exacta é desconhecida. O diagnóstico é clínico, podendo, em caso de dúvida, realizar-se biópsia cutânea.

Apresentamos o caso de uma doente com eritema nodoso após vacina contra SARS-CoV-2 e recidiva posterior após infecção pelo mesmo vírus. Excluíram-se doenças infecciosas, auto-ímmunes e neoplásicas.

Houve regressão completa do quadro clínico em ambas as situações, após terapêutica com corticóide.

O caso apresentado é inédito, porque relata o aparecimento de eritema nodoso após exposição ao mRNA da segunda dose da vacina contra SARS-CoV-2 e posteriormente do próprio vírus, na mesma doente.

**Palavras-chave:** Eritema Nodoso; Infecção SARS-CoV-2.

### Abstract:

Erythema nodosum is an inflammatory condition of the subcutaneous adipose tissue, characterized by violet nodules, typically symmetrical and localized in the pretibial region. It can manifest as a dermatological expression of multiple pathologies, medications, or vaccines. The exact pathophysiology is unknown. Diagnosis is clinical, and a skin biopsy may be performed in case of doubt.

We present the case of a patient with erythema nodosum after the SARS-CoV-2 vaccine and subsequent recurrence after infection by the same virus. Infectious, autoimmune diseases, and neoplasms were ruled out.

There was complete regression of clinical symptoms in both situations following corticosteroid therapy. The presented case is unprecedented, as it reports the onset of erythema nodosum after exposure to the mRNA of the second dose

of the SARS-CoV-2 vaccine and subsequently to the virus itself in the same patient.

**Keywords:** Erythema Nodosum; SARS-CoV-2 infection.

### Introdução

O eritema nodoso é uma patologia inflamatória do tecido adiposo subcutâneo, sendo a forma mais comum de paniculite nodular septal.<sup>1-3</sup>

Cursa com nódulos violáceos dolorosos, tipicamente simétricos e localizados na região pré-tibial, podendo coexistir sintomas sistémicos como febre, artralgias e astenia.<sup>1,2</sup>

É uma manifestação dermatológica de múltiplas patologias, incluindo infecções (ex. tuberculose), doenças auto-ímmunes (ex. doença de Behçet), neoplasias, medicamentos (ex. anticoncepcionais orais) ou vacinas. Pode ser idiopática em cerca de 55% dos casos. A fisiopatologia exacta é desconhecida, mas pensa-se existir uma reacção de hipersensibilidade tipo IV tardia a uma grande variedade de antigénios. O diagnóstico é clínico, no entanto, pode realizar-se biópsia cutânea se existirem dúvidas.<sup>1-4</sup>

Até à data, foi reportado um espectro heterogéneo de manifestações cutâneas secundárias à COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), infecção por *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).<sup>5,6</sup>

De igual forma, existem múltiplas manifestações cutâneas relacionadas com as vacinas contra SARS-CoV-2, que variam desde sinais inflamatórios no local da injeção, até erupções urticariformes, e *flares* de zona.<sup>3,6</sup>

As vacinas de mRNA contra o SARS-CoV-2, como as desenvolvidas pela Pfizer-BioNTech e Moderna, utilizam material genético (mRNA) para instruir as células a produzir uma parte do vírus (proteína *spike*), desencadeando uma resposta imunológica.<sup>3</sup> Isto prepara o sistema imunológico para reconhecer e combater o vírus se a pessoa for exposta posteriormente.<sup>3</sup>

Existem na literatura relatos de eritema nodoso secundário à vacina contra o SARS-CoV-2, bem como à COVID-19, mas não de ambas no mesmo doente.

### Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma mulher de 24 anos, saudável, sem medicação habitual incluindo contraceptivo oral,



**Figura 1:** Lesões de eritema nodoso em ambos os membros inferiores da doente. Foto gentilmente cedida pela doente.

que recorreu ao serviço de urgência por nódulos violáceos dolorosos na região pré-tibial bilateral, que estenderam a toda a perna e coxa, com 1 mês de evolução (Fig. 1). Três semanas antes do início do quadro, realizou a 2ª dose da vacina contra SARS-CoV-2 Comirnaty® (Pfizer-BioNTech), a mesma que realizou um mês antes. Sem outras queixas, nomeadamente sugestivas de patologia auto-imune ou síndrome constitucional.

Encontrava-se apirética, sem alterações da orofaringe ou adenopatias, observando-se lesões nodulares em ambas as coxas e pernas, de cor violácea, eritematosas, com 2 cm de maior eixo, dolorosas à palpação. Analiticamente, a destacar, discreta leucocitose de  $12,6 \times 10^9/L$  com neutrofilia, proteína C reactiva 210 mg/L e velocidade de sedimentação 42 mm/h. Anticorpo anti-estreptolisina O negativo, serologias para sífilis e vírus Epstein-Barr, hepatite B e C e VIH negativas. Painel imunológico, com pesquisa

de anticorpos anti-nucleares (ANA), anticorpos *anti-double-stranded* DNA (dsDNA), anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), complemento, factor reumatóide e anticorpos anti-péptido citrulinado cíclico, negativos. Marcadores de lesão hepática e função renal sem alterações. Hemoculturas negativas.

Realizada tomografia computadorizada toraco-abdomino-pelvica, sem alterações.

Admitido eritema nodoso secundário à administração da vacina contra SARS-CoV-2 e foi iniciada prednisolona 60 mg/dia. Uma semana depois houve melhoria clínica significativa e diminuição acentuada dos parâmetros inflamatórios, pelo que se iniciou redução gradual de corticoterapia, com resolução completa do quadro ao fim de duas semanas.

Passados seis meses, a doente teve doença ligeira por SARS-CoV-2 e uma semana depois surgiram lesões com características idênticas às do episódio anterior. Iniciou novo ciclo de corticoterapia, com resolução do quadro.

Pela exuberância das lesões, a doente foi aconselhada a não repetir imunização com vacina de mRNA contra SARS-CoV-2. Até à data, não voltou ter infecção por SARS-CoV-2 nem teve ressurgimento das lesões cutâneas.

## Discussão

A COVID-19 pode induzir uma resposta imune desregulada, tendo já sido observado que a proteína *spike* do SARS-CoV-2 potencialmente induz a activação de citocinas inflamatórias e quimiocinas.<sup>2,3,5</sup> Foi também demonstrada a destruição da microvasculatura cutânea mediada por complemento, associada ao *docking* à célula do hospedeiro, pela proteína *spike* do SARS-CoV-2. Estes processos poderão explicar parcialmente a relação entre a COVID-19 e o eritema nodoso.<sup>3</sup>

Dado o facto de a vacina de mRNA contra SARS-CoV-2 induzir a produção da proteína *spike*, o mecanismo que resulta no surgimento do eritema nodoso, poderá ser partilhado entre a infecção a SARS-CoV-2 e a vacina contra o mesmo vírus.<sup>3</sup>

O eritema nodoso é uma reacção de hipersensibilidade de tipo IV, caracterizada pela resposta de linfócitos T previamente expostos a determinados antígenos. Neste caso, dado o mecanismo deste tipo de reacção, após a primeira exposição ao mRNA que codifica a proteína *spike* (administrada na vacina), a resposta secundária será mais intensa do que a primária. Por já existirem células B com um receptor de alta afinidade para a proteína em questão, estas ligam-se mais facilmente ao antígeno, de modo a apresentá-lo em concentrações muito menores do que é necessário para macrófagos ou células dendríticas. Além disso, as células T de memória são mais facilmente activadas do que células T *naïve*. Estes factos podem justificar o surgimento de eritema nodoso apenas após a segunda administração da vacina e posteriormente também na infecção por SARS-CoV-2.

O caso apresentado é inédito, porque relata o aparecimento de eritema nodoso após administração da vacina

contra SARS-CoV-2 e a sua recorrência após a infecção, na mesma doente. ■

### Declaração de Contribuição

TA, MA, PGS, KA, CC – Redação, edição e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

### Contributorship Statement

TA, MA, PGS, KA, CC - Writing, editing and proofreading the manuscript.  
All authors approved the final draft.

### Responsabilidades Éticas

Responsabilidades Éticas Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained. Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Teresa Abegão - teresaabegao@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Algarve, Unidade de Faro, Faro, Portugal

Rua Leão Penedo, 8000-386 Faro

Recebido / Received: 2023/12/13

Aceite / Accepted: 2024/01/17

Publicado online / Published online: 2024/06/17

### REFERÊNCIAS

1. Suter P, Mooser B, Pham Huu Thien HP. Erythema nodosum as a cutaneous manifestation of covid-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13. doi: 10.1136/bcr-2020-236613
2. Pile H, Harp T, Altman D. Atypical erythema nodosum triggered by COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2021;14:91–3. doi: 10.1016/j.jcdr.2021.06.016
3. Maranini B, Ciancio G, Corazza M, Ruffilli F, Galoppini G, Govoni M. Erythema nodosum after COVID-19 vaccine. *Reumatismo.* 2022;74. doi: 10.4081/reumatismo.2022.1475
4. Hali F, Marmech C, Chiheb S, Alatawna H. Erythema nodosum manifestation post covid-19 vaccine: A case report. *World J Vaccin.* 2021;11:33–8. doi: 10.4236/wjv.2021.113005
5. Parker ER, Fitzpatrick A. A case report of covid-19-associated erythema nodosum: A classic presentation with a new trigger. *Fam Pract.* 2022;39:936–8. doi: 10.1093/fampra/cmab177
6. Chahed F, Ben Fadhel N, Ben Romdhane H, Youssef M, Ben Hammouda S, Chaabane A, et al. Erythema nodosum induced by COVID-19 pfizer-biontech mrna vaccine: A case report and brief literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;89:536–40. doi: 10.1111/bcp.15351