

Parole chiave:

reazioni cutanee, vaccini, Sars-CoV-2

ARTICOLO

Info Autore:

¹ Director of Rare Diseases Center in the Istituto Dermatologico dell'Immacolata Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS), Rome, ItalyBiagio Didona ¹

REAZIONI CUTANEE CAUSATE DA VACCINI ANTI COVID-19

In un precedente articolo sono state prese in considerazione le reazioni cutanee che possono verificarsi in concomitanza della infezione da SARS-CoV-2. In questo lavoro invece si parlerà delle manifestazioni cutanee che possono insorgere in seguito alla vaccinazione contro questo virus⁽¹⁾.

Vista la velocissima diffusione e la gravità dell'infezione sono stati messi a punto rapidamente vari tipi di vaccino, saltando i consueti steps che vengono seguiti prima di commercializzare un nuovo farmaco:

- vaccini a mRNA codificante la Spike proteina del virus (è la prima volta che sono stati messi a punto vaccini di questo tipo);
- vaccini con vettori virali contenenti DNA della proteina Spike del virus;
- vaccini inattivati contenenti molti antigeni virali;
- vaccini con proteine virali ricombinanti.

Sono stati eseguiti vari trials che hanno dimostrato la loro efficacia e la comparsa di pochi e lievi effetti collaterali. Tuttavia, poiché il numero delle vaccinazioni è stato esorbitante, nel tempo sono state rilevate reazioni indesiderate di vario tipo, che hanno interessato circa lo 1% dei vaccinati: per quanto riguarda le manifestazioni cutanee, la incidenza valutata è dello 0,3%.

L'aspetto clinico delle lesioni è molto polimorfo e rispecchia in parte le manifestazioni che compaiono in corso di infezione da Covid-19 e in parte quelle che sono scatenate da altri virus, quali eritemi morbilliformi, eritema polimorfo (da Herpes virus), dermatosi granulomatose (acrodermatite papulosa di Crosti-Gianotti da HBV), vasculite ("gloves and socks disease" da Parvovirus B19)⁽²⁾.

Da un punto di vista temporale queste reazioni possono essere suddivise in reazioni acute, insorgenti entro i tre giorni dopo la vaccinazione e reazioni ritardate, che possono comparire anche 3 settimane dopo la vaccinazione. Inoltre sono state notate anche riacutizzazioni di patologie dermatologiche preesistenti, quali la psoriasi, il pemfigoide bolloso e altre. Tutti i tipi di vaccini hanno determinato la comparsa di reazioni cutanee nel sito di iniezione nello 1-10% dei vaccinati: l'aspetto clinico variava da edema e infiltrazione del sottocute a lesioni francamente pomfoidi, associate a dolore, febbre e a volte ad adenopatie locoregionali.

Le reazioni più estese e più gravi sono state causate principalmente dai vaccini a RNA e DNA, che hanno un potenziale antigenico maggiore rispetto agli altri. L'effetto immunogenico dei vaccini determina una produzione di differenti citochine e chemochine, le quali, attivando determinati "key players" dell'immunità innata e adattiva, danno il via ai circuiti che portano allo sviluppo delle manifestazioni cliniche.

Da un punto di vista patogenetico queste reazioni infiammatorie possono essere suddivise in quattro tipi, a secondo del pathway che viene attivato⁽³⁾. Il primo è costituito dall'innescamento da parte dei linfociti CD8 e dei macrofagi del profilo TH1 dei linfociti, che prevede la produzione di interferone γ e di altre citochine tra le quali IL-2, TNF α e IL-6. Questa è la classica risposta contro i virus (e contro i tumori), che il sistema immunitario appronta per difendere l'organismo. Tuttavia essa può causare in individui predisposti la comparsa di varie manifestazioni cutanee, tra le quali il lupus eritematoso soprattutto nei suoi aspetti di "chilblain lupus", lichen planus (FIGURA 1), pitiriasi rosea, eritema multiforme ed esantemi morbilliformi.

**FIGURA 1**

Lichen planus: a sinistra si evidenziano lesioni biancastre a disposizione retiforme sulla mucosa buccale sinistra; a destra papule eritemato-violacee confluenti fra loro a livello del ginocchio sinistro.

Il secondo circuito comprende l'attivazione del profilo TH2 dei linfociti, con produzione di IL-4, IL-13 e IL-5 (responsabile della eosinofilia ematica)⁽⁴⁾.

Questi vaccini contengono vari tipi di apteni (specialmente il polietilenglicole), che stimolano soprattutto il circuito dei linfociti TH2 helper. Pertanto gli aspetti clinici che si presentano sono quelli delle "reazioni immediate" IgE mediate, quali orticaria, angioedema e raramente shock anafilattico, ma anche malattie bollose autoimmuni, quale il pemfigoide bolloso (**FIGURA 2-3**)

**FIGURA 2**

Pemfigoide Bolloso(PB): lesioni di aspetto anulare e policiclico, costituite da una zona centrale eritematosa e un bordo leggermente rilevato con molteplici vescicole tese a contenuto citrino.

**FIGURA 3**

Pemfigoide Bolloso(PB):lesioni di aspetto policiclico con bordo eritemato-edematoso con numerose vescicole e centro con cute sana.

Queste evenienze si verificano soprattutto nei soggetti allergici: individuando gli allergeni responsabili, è poi possibile cambiare il tipo di vaccino. Manifestazioni di questo tipo possono essere provocate anche da meccanismi non IgE mediati.

Il terzo tipo è determinato dalla implicazione delle cellule T della memoria residenti nella cute come risultato dell'attivazione della immunità innata, che porta alla produzione di IL-17 e IL-22.

Questo pathway generalmente è deputato alla difesa da miceti e altri agenti patogeni extra-cellulari e comporta il reclutamento di granulociti neutrofili nei tessuti. Di conseguenza possono manifestarsi eruzioni pustolose, comparsa di psoriasi, peggioramento di preesistente psoriasi e sviluppo di dermatosi neutrofiliche quali la sindrome di Sweet(**FIGURA 4**)⁽⁵⁾

**FIGURA 4**

Sindrome di Sweet. Lesioni papulo-nodulari, di aspetto edematoso e di colorito roseo sono visibili sul cuoio capelluto; generalmente si associa febbre e neutrofilia ematica.

Il quarto circuito è invece determinato dalla attivazione del sistema macrofagico, orchestrata dalla IL-10 e dal TGF- β , che causa la formazione di lesioni granulomatose tipo granuloma anulare o simil-sarcoidosi; la persistenza di questo tipo di infiammazione può portare anche allo sviluppo di lesioni fibrotiche come la sclerodermia localizzata (FIGURA 5-6).



FIGURA 5-6

Le foto sono dello stesso paziente: a sinistra si nota una placca sclerodermiforme bordata da un alone infiammatorio, aspetto di una sclerodermia localizzata; a destra, dopo 4 mesi, la lesione mostra un aspetto di atrofia del tessuto sottocutaneo (lipoatrofia), istologicamente caratterizzato da presenza di infiltrato granulomatoso.

BIBLIOGRAFIA

1. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. Covid-19 vaccines and the skin: the landscape of cutaneous reactions worldwide. *Dermatol Clin.* 2021 Oct;39(4):653-673.
2. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, Chamberlin G, Fathy R, Nazarian RM, Desai SR, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, French LE, Blumenthal K, Fox LP, Freeman EE. Clinical and pathologic correlation of cutaneous Covid-19 vaccine reactions including V-REPP: a registry-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):113-121.
3. Niebel D, Novak N, Wilhelmi J, Ziob J, Wilsmann-Theis D, Bieber T, Wenzel J, Braegelmann C. Cutaneous adverse reactions to Covid-19 vaccines: insights from an immuno-dermatological perspective. *Vaccines (Basel).* 2021 Aug 25;9(9):944.
4. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, Barras M, Stücker M, Kasakovski D. Cutaneous findings following Covid-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Feb;36(2):172-180.
5. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following Covid-19 vaccination. *J Cutan Pathol.* 2022 Jan;49(1):34-41.