

Kožné manifestácie COVID-19

MUDr. Slavomír Urbanček, MUDr. Petra Fedorcová

Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

Vírusové exantémy sú dermatológom známe. Pandémia spôsobená koronavírusom (SARS-CoV-2) s miliónmi infikovaných pacientov postupne odhaľuje široké spektrum pľúcnych i mimopľúcnych manifestácií. Dermatologické manifestácie možno rozdeliť do 6 skupín: urtikariálne prejavy, konfluujúci erytemato-makulo-papulo-morbiliformný exantém, papulovesikulózný exantém, akralný exantém charakteru pseudoomrzliny, livedo a purpura/vaskulitída. Článok sumarizuje aktuálne poznatky týkajúce sa incidence, morfológie a vzťahu exantémov k priebehu a závažnosti infekcie COVID-19.

Kľúčové slová: COVID-19, vírusové exantémy, koža, infekcia.

Skin manifestations COVID-19

Viral rashes are well-known group in dermatology. Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemy affecting millions of people revealed large spectrum pulmonary and extrapulmonary symptoms. Dermatologic manifestations could be divided into 6 groups: urticarial rash, confluent erythematous/maculopapular/morbiliform rash, papulovesicular exanthem, chilblain-like acral pattern, livedo reticularis/racemosa-like pattern and purpuric "vasculitic" pattern. Paper summarizes current knowledges with respect to incidence, clinical picture a relationship of rashes to the course and severity of COVID-19 infection.

Key words: COVID-19, viral rash, skin, infection.

Exantémy asociované s vírusovými infekciami sú pomerne časté a môžu mať špecifický či menej špecifický charakter: pseudoangiomatóza asociovaná s echovírusmi, erythema infectiosum, t.j. piata choroba vyvolaná parvovírusom B19, papulózná akrodermatitída detí (Gianottiho-Crostiho syndróm) asociovaná s vírusom hepatitídy B a inými vírusmi, hand-foot-mouth syndróm indukovaný Coxsackie vírusmi, herpangína provokovaná Coxsackie vírusmi, rubeola, papulopurpurický exantém rúk a nôh evokovaný prvovírusom B19 a inými typmi vírusov, pityriasis rosea indukovaná HHV-6, -7, roseola infantum (exanthema subitum) provokovaná HHV-6, unilaterálny laterotorakálny exantém a iné (1). Pandémia COVID-19 vyvolaná vírusom SARS-CoV-2, zdá sa, túto skupinu chorôb rozširuje. Dominujúcimi príznakmi infekcie COVID-19 sú respiračné príznaky a teplota. S pribúdajúcimi počtami pacientov sa obja-

vujú početné extrapulmonálne manifestácie vrátane dermatologických prejavov (2). Hoci počet kožných parainfekčných prejavov so stúpajúcim počtom infikovaných pribúda, presná incidencia nie je známa. Taktiež čiastočne absentujú údaje o mechanizme účinku týchto parainfekčných prejavov, ako aj o priamej či nepriamej úlohe SARS-CoV-2.

Morfológia exantémov asociovaných s COVID-19

Kožné prejavy bývajú polymorfné (3). Genovese rozdeľuje tieto prejavy z hľadiska morfológie do 6 základných skupín (2).

1. Urtikariálny exantém

Urtikária môže byť parainfekčným prejavom infekcie cytomegalovírusom, herpesvírusmi a Epsteinovej-Barrovej vírusom (4). Výskyt žihľavky pri infekcii COVID-19 sa podľa jednotlivých údajov pohybuje med-

Obr. 1. Pacientka s prejavmi urtikárie v priebehu infekcie COVID-19. Urtikária bola u pacientky taktiež indukovaná RNA-vakínou Comirnaty o pol roka neskôr



Obr. 2. Akrální exantém charakteru pseudoomrzliny u detské pacientky so stredne ťažkým priebehom SARS-CoV-2 (so súhlasom MUDr. Jany Buknovej, dermatovenerologická ambulancia Námestovo)



Obr. 3. Livedoidné zmeny na dorze nohy 74-ročného pacienta vzniknuté počas ťažkého priebehu COVID-19 infekcie



Obr. 4. Generalizovaná vaskulitída u identického pacienta ako na obrázku 3



zi 11,9–16,7%. Vyskytuje sa v prodromálnom štádiu i pri stredne ťažkom až ťažkom priebehu infekcie (5, 6). Terapeuticky sa odporúčajú nízke dávky kortikoidov v kombinácii s antihistaminikami (7). Kortikoidy môžu okrem efektu na žihľavku inhibovať aj hyperimunitný stav pacienta s COVID-19, čo môže byť vo fáze hyperprodukcie cytokínov benefitom (obrázok 1).

2. Konfluujúci erytemato-makulopapulo-morbiliformný exantém

Tento typ je pravdepodobne najčastejším parainfekčným prejavom COVID-19. Exantém môže mať polymorfne črty, ale môže sa manifestovať monomorfne, niektorým dominujúcim morfológickým podtypom (8). Galván Casas a Freeman uvádzajú jeho výskyt 47, resp. 44 % medzi kovid asociovanými exantémami (5, 6). Exantém je zväčša generalizovaný, s centrifugálnym šírením. Uvádza sa jeho asociácia s ťažkým priebehom pneumónie (8). Na zvládnutie exantému zväčša postačuje liečba lokálnymi kortikoidmi v kombinácii s redukčnými externami, pri ťažšom priebehu možno podať kortikoidy systémovo (9).

3. Papulovezikulózny exantém

Uvedený typ exantému sa nazýva aj variceliformný. Histologickým podkladom je akantolytická vezikula (10). Môže byť lokalizovaný aj generalizovaný a vyskytuje sa u pacientov s ľahším aj ťažším priebehom infekcie (2, 11). Uvádzaný výskyt sa pohybuje od 4 do 9 % (5, 8, 12, 13). Fernandez-Nieto uvádza čas medzi prvými príznakmi infekcie a exantému 14 dní (12). V niektorých prípadoch je potrebné vylúčiť herpetickú infekciu (14).

4. Akrálny exantém charakteru pseudoomrzliny

Akrálne exantémy sú jedným z najčastejších parainfekčných prejavov COVID-19 (2). Vyskytujú sa u detí a mladých pacientov (15). Patogeneticky sa uvažuje o zvýšenej produkcii interferónu po infekcii vírusom a následnej cytokínovej odpovedi, ako aj o poškodení endotelií a obliterujúcej trombotizujúcej mikroangiopatii (16, 17). Klinicky ide o fialovo-červené páliace a svrbivé splývajúce fláky lokalizované na akrač horných a dolných

končatín. Môžu byť asociované aj s tvorbou pľuzgierov (obrázok 2) (18, 19, 20).

5. Livedo reticularis/racemosa (obrázok 3)

Sú opisované obe uvedené formy liveda. Genovese uvádza výskyt 2,5 % (2). Prejavy sú mierne, tranzientné, s určitým rizikom trombembolických komplikácií. Hovorí sa aj o prípadoch livedo racemosa u pacientov s koagulopatiou (21).

6. Purpura/vaskulitída

Prejavy purpury a vaskulitídy sú typické pre vyšší vek pacientov a sú asociované s vyššou mortalitou (5). Vyskytujú sa častejšie u pacientov s ťažším priebehom infekcie. Uvádza sa výskyt medzi 1,6 a 8,2 % (2, 5, 6). Spolu s livedom sú zaraďované do skupiny vazookluzívnych ochorení. Etiopatogeneticky sa predpokladá priamy účinok vírusu alebo nepriame imunologické poškodenie endotelu. Publikované práce opisujú prítomnosť depozitov C5b–C9 komplexu aj s ko-lokalizáciou SARS-CoV-2 spike glykoproteínov, čo podporuje protrombotickú hypotézu (22). Prejavy môžu byť generalizované alebo lokalizované (obrázok 4). Vzhľadom na koreláciu so závažnosťou infekcie môžu byť vaskulárne prejavy užitočným prognostickým markerom a prediktorom ďalšieho manažmentu ochorenia. Terapeuticky sa aplikujú lokálne alebo systémové kortikoidy (2).

Iné dermatologické manifestácie

Kazuistické príspevky opisujú ďalšie sporadické prípady exantému typu erythema multiforme zvlášť u detí (23), Stevens-Johnsonov syndrómu (24), pityriasis rosea (25), multisystémového zápalového syndrómu charakteru morbus Kawasaki u dieťaťa (26) a pseudoherpetickej variant morbus Grover (27). Okrem postihnutia kože uvádza literatúra široké spektrum prejavov v dutine ústnej (28).

Postinfekčné dermatologické komplikácie COVID-19

Postkovidová mobilizácia imunitného systému je pravdepodobne zodpovedná za indukciu, resp. zhoršenie existujúcich imunologických mediových ochorení. Criado et al. analyzovali ovplyvnenie priebehu ochorenia u 843 pacientov s chronickými dermatózami

(29). Významné zhoršenie nálezu udávalo 11 % pacientov s atopickým ekzémom a psoriázou a 6 % pacientov s vitiligom. Zhoršenie urtikárie v priebehu infekcie uvádzalo 21 % a postinfekčne 17 % pacientov. Zvýšená sérová hladina IL-13, ktorá bola zistená prevažne u ventilovaných pacientov, môže byť jednou z príčin zhoršenia atopického ekzému (30). Pri psoriáze a psoriatickej artritíde môže zohrávať patogenetickú úlohu elevácia TNF-alfa IL-17, pozorovaná v priebehu cytokínovej búrky. Potenciálnymi cytokínmi involvovanými v patogenéze kovidom indukovanej urtikárie sú TGF-beta a IL-6 (31). Naopak, v uvedenej publikácii uvádzalo zlepšenie nálezu 17 % psoriatikov, 18 % pacientov s atopickým ekzémom, 11 % pacientov s vitiligom a 40 % pacientov s urtikáriou (29).

Spektrum postkovidových lézií dopĺňajú onychopatie. Onychomadéza je odlúčenie akrálnej časti nechta od lôžka. Literatúra uvádza tzv. „znak polmesiaca“, čo je zvýraznený distálny okraj lunuly. Vzniká pravdepodobne pri mikrovaskulárnom poškodení alebo zápalovej odpovedi indukovanej prokoagulačným stavom, alebo pri poškodení subunguálneho oblúka kapilárnej siete. Beauve línie sú možným dôsledkom dočasného zastavenia rastu nechta (32). Pomerne častou komplikáciou po prekonaní SARS-CoV-2 infekcie je deflúvium. Torabi et al. analyzovali súbor 61 mužov a 57 žien s postkovidovým deflúviom androgénneho typu (33). 28,8 % postihnutých malo ťažkú (Hamilton > 5), 48,8 % mieru (Hamilton 3–4) a 22,2 % ľahkú alopeciu (Hamilton 1–2). V skupine žien vzniklo u 6,2 % ťažké, 43,7 % mierne a 50,0 % ľahké deflúvium. Závažnosť androgénnej alopecie bola vyššia u pacientov nad 60 rokov ($P = 0,003$ a $0,020$) a nekorelovala so závažnosťou CT obrazu pľúc, s pobytom na JIS/ARO ani s intubáciou.

Na našom pracovisku sme zaznamenali niekoľko komplikácií s možnou väzbou na koronavírusovú infekciu. Prvou bola indukcia

erythema nodosum u mladej ženy so stredne ťažkým priebehom infekcie COVID-19. Prejavy vznikli týždeň od výskytu príznakov infekcie (obrázok 5).

Ďalšou nami evidovanou dermatózou s možným vzťahom ku kovid infekcii sú 2 prípady na liečbu rezistentnej nekrotizujúcej panikulitídy u dvoch pacientok v pokročilom veku (obrázok 6).

Diskusia a záver

Parainfekčné prejavy COVID-19 majú pestrý klinický obraz. Ich frekvencia varíruje od 0,2 do 20,4 % (27). Daneshgaran et al. hodnotili metaanalýzu 34 publikácií o kožných manifestáciách asociovaných s infekciou SARS-CoV-2 u 996 pacientov. Pseudoomrzliny na končatinách boli najčastejším prejavom (40,4 %) u mladých ľudí s vekovým priemerom 23,2 roka, vznikali najčastejšie po objavení sa príznakov infekcie. Makulopapulózny exantém malo 21,3 % pacientov zväčša stredného veku s priemerom 53,2 roka. Prejavil sa najčastejšie súčasne s objavením sa príznakov infekcie. Vezikulózne prejavy malo 13,0 % pacientov, najčastejšie stredného veku (priemerný vek 48,3 roka), so vznikom po objavení sa príznakov COVID-19. Urtikariálne prejavy boli detegované u 10,9 % chorých s priemerným vekom 38,3 roka. Objavovali sa zväčša paralelne so vznikom príznakov infekcie COVID-19. Vaskulárne manifestácie ako livedo a purpura boli menej časté, iba v 4 % prípadov, prevažne u starších pacientov s vekovým priemerom 77,5 roka. Vznikali prevažne paralelne so vznikom príznakov infekcie. Taktiež lézie charakteru erythema multiforme boli málo frekvencované – 3,7 % prípadov, prevažne u detí s vekovým priemerom 12,2 roka. Sumár metaanalýzy je uvedený v tabuľke 1. Z rôznorodosti klinického obrazu vyplýva, že patomechanizmy jednotlivých typov exantémov sú pravdepodobne rôzne a budú predmetom ďalšieho výskumu. Nejasnou záležitosťou zostáva časová

Obr. 5. Erythema nodosum vzniknuté týždeň po nástupe príznakov COVID-19



Obr. 6. Multifokálna nekrotizujúca panikulitída u 81-ročnej pacientky vzniknutá 2–3 týždne po COVID-19 infekcii s ťažkým priebehom



väzba exantémov vo vzťahu k infekcii, ako aj ich asociácia so stupňom závažnosti infekcie (26). V klinickej praxi je potrebné vylúčiť toxikodermie na užívanú medicínu, pretože lieky používané na liečbu COVID-19, ako antimalariká, azitromycín, remdesivir, antiretrovirotiká, kortikoidy a biologiká, môžu indukovať urtikáriu, vaskulitídu alebo pruriginózne lézie (27).

S ohľadom na pribúdajúci počet pacientov a rastúce množstvo údajov o exantémoch asociovaných s COVID-19 možno konštatovať, že kožné prejavy môžu korelovať so závažnosťou ochorenia, prognózou a infekčnosťou ochorenia. Pre nás dermatológov zostáva imperatívom rozhodnúť, či sú kožné symptómy v priamom alebo nepriamom vzťahu s infekciou (33). Z uvedeného vyplýva, že dermatológ má byť v indikovaných prípadoch aktívne implementovaný do multidisciplinárneho manažmentu ochorenia.

LITERATÚRA

1. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatology Online Journal*. 2003;9(3):4.
2. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, et al. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology*. 2021;237:1-12.
3. Matar S, Oulès B, Sohier P, et al. Cutaneous manifestation in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e686-e689.

4. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:18-22.
5. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, 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;183:71-77.
6. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an in-

- ternational registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1118-1129.
7. Shanshal M. Low-dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19-related urticaria. *J Dermatol Treat*. 2020;16:1-2.
8. Català A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G, et al. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study [Online ahead of print]. *Dermatol Ther (Heidelb)*. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14170.

9. Najarian DJ. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *J Am Acad Dermatol Case Rep.* 2020;6:493-494.
10. Trellu LT, Kaya G, Alberto C, et al. Clinicopathologic Aspects of a Papulovesicular Eruption in a Patient With COVID-19. *JAMA Dermatol.* 2020;156:922-924.
11. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:280-285.
12. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e212-e213.
13. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:674-675.
14. Tammaro A, Adebajo GA, Parisella FR, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e306-307.
15. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:872-875.
16. Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Overly exuberant innate immune response to SARS-CoV-2 infection. *SSRN Electronic J.* 2020; doi: 10.2139/ssrn.3551623.
17. Kaya G, Kaya A, Saurat JH. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: review of the Literature. *Dermatopathology (Basel).* 2020;7:3-16.
18. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblainlike lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;4:e291-293.
19. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:729-737.
20. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:61-63.
21. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:700.
22. 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.
23. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:892-895.
24. Dash S, Sirka CS, Mishra S, Viswan P. COVID-19 Vaccine-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1615-1617.
25. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e436-e437. doi: 10.1111/jdv.16579.
26. Gupta A, Gill A, Sharma M, Garg M. Multi-System Inflammatory Syndrome in a Child Mimicking Kawasaki Disease. *J Trop Pediatr.* 2020; fmaa060. doi: 10.1093/tropej/fmaa060.
27. Llamas-Velasco M, Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, et al. Comment on 'Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital'. Pseudoherpetic Grover disease seems to occur in patients with COVID-19 infection. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:896-898.
28. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Afshar M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatologic Therapy.* 2021;34(1):e14578.
29. Criado P R, Ianhez M, Silva de Castro C C, Talhari C, Ramos PM, Miot HA. COVID-19 and skin diseases: results from a survey of 843 patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo and chronic urticaria. *J EADV.* 2022;36:e1-e79. <https://doi.org/10.1111/jdv.17635>.
30. Donlan AN, Sutherland TE, Marie C, et al. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI Insight.* 2021; 6: e150107. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150107>.
31. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of cytokine storm identified by distinguishing clinical manifestations in COVID-19. *Front Public Health.* 2021;9:671788.
32. Ocampo-Garza SS, Ocampo-Candiani J, Camela E, Vastarella M, Fabbrocini G, Scalvenzi M, Villani A. Nail changes as manifestation of systemic disease in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol.* 2021;35:e474-475.
33. Torabi S, Mozdourian M, Rezazadeh R, Payandeh A, Badiie S, Darchini-Maragheh E, et al. Androgenetic alopecia in women and men is not related to COVID-19 infection severity: a prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *J Eur Acad Dermatol.* 2021;35:e553-556.