

# Kožné manifestácie COVID-19

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Petra Fedorcová<sup>1</sup>, MUDr. Michaela Kanianska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

<sup>2</sup>II. interná 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, akrálny 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 people revealed large spectrum pulmonal and extrapulmonal symptoms. Dermatologic manifestations could be divided into 6 groups: urticarial rash, confluent erythematous / maculopapular / morbilliform rash, papulovesicular exanthem, chilblainlike acral pattern, livedo reticularis / racemosa-like pattern and purpuric "vasculitic" pattern. Paper summarize 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

Dermatol. prax, 2021;15(1):20-22

## Úvod

Exantémy asociované s vírusovými infekciami sú v dermatológii známe: pseudoangiomatóza asociovaná s echovírusmi, erythema infectiosum, t. j. piata choroba vyvolaná prvovírusom 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, rozširuje skupinu vírusových exantémov. Dominantnými symptómami infekcie COVID-19 sú respiračné príznaky a teplota. S pribúdajúcimi množstvami pacientov sa objavujú početné extrapulmonálne manifestácie vrátane dermatologických prejavov (2).

I keď počet kožných manifestácií so stúpajúcim počtom infikovaných pribúda, presná incidencia nie je známa. Taktiež absentujú údaje o mechanizme účinku týchto parainfekčných exantémov a priamej či nepriamej úlohe SARS-CoV-2.

Obrázok 1. Urtikária



## Morfológia exantémov asociovaných s COVID-19

Kožné prejavy bývajú polymorfne (3). Genovese rozdeľuje z hľadiska morfológie prejavy na 6 základných skupín (2).

### 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 medzi 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

Obrázok 2. Splývavý erytém u pacienta s COVID-19



okrem efektu na žihľavku inhibovať aj hyperimunitný stav pacienta s COVID-19, čo môže byť vo fáze hyperprodukcie cytokínov benefitom (obrázok 1).

### Konfluujúci erytemato-makulo-papulo-morbiliformný exantém

Tento typ je pravdepodobne najčastejší parainfekčný prejav COVID-19 (obrázok 2). Exantém môže mať polymorfne črty, ale môže sa manifestovať niektorým dominujúcim morfológic-

kým podtypom (8). V literatúre Galván Casas a Freeman sa uvádza výskyt 47, resp. 44 % medzi COVID-asociovanými exantémami (5, 6). Exantém je zväčša generalizovaný s centrifugálnym šírením. Morbiliformný exantém býva asociovaný s ťažkým priebehom pneumónie (8). Zväčša postačuje liečba lokálnymi kortikoidmi v kombinácii s redukčnými externami, pri ťažšom priebehu možno podať kortikoidy systémovo (9).

### Papulovezikulózny exantém

Uvedený typ exantému sa nazýva aj variceliforný. Histologickým podkladom je akantolytická vezikula (15). Môže byť lokalizovaný aj generalizovaný a vyskytuje sa u pacientov s ľahším aj ťažším priebehom infekcie (2, 13). Uvádzaný výskyt sa pohybuje od 4 do 9 % (5, 8, 10, 11). Fernandez-Nieto uvádza čas medzi príznakmi infekcie a exantému 14 dní (12). V niektorých prípadoch je potrebné vylúčiť herpetickú infekciu (14).

### Akrálny exantém charakteru pseudoomrzliny

Akrálne exantémy sú jedným z najčastejších parainfekčných prejavov COVID-19 (2). Vyskytujú sa u detí a mladých pacientov (12). Patogeneticky sa uvažuje o zvýšenej produkcii interferónu po infekcii vírusom a následnej cytokínovej odpovede ako aj poškodenie endotelií a obliterujúcej trombotizujúcej mikroangiopatii (16, 17). Klinicky ide o fialovočervené páľivé a svrbivé splyvajúce flaky lokalizované na akrách horných a dolných končatín. Môžu byť asociované aj s tvorbou pluzgierov (obrázok 3) (18). Colmenero detegoval imunohistochemicky a elektrónmikroskopicky prítomnosť partikul SARS-CoV-2 v endoteliách detí (19). Pseudoomrzliny majú tendenciu k spontánnej regresii.

### Livedo reticularis/racemosa

Sú popisované obe uvedené formy liveda. Genovese uvádza výskyt 2,5 % (2). Prejavy sú mierne, trianzientné, s určitým rizikom tromboembolických komplikácií. Sú uvádzané aj prípady livedo racemosa u pacientov s koagulopatiou (21).

### Purpura/vaskulitída

Prejavy purpury a vaskulitídy sú asociované s vyšším vekom pacientov

**Obrázok 3.** Akrálny exantém typu „pseudoomrzliny“ u dieťaťa s COVID-19 (so súhlasom MUDr. Jany Buknovej, dermatovenerologická ambulancia Námestovo)



vyššou mortalitou (5). Vyskytujú sa častejšie u pacientov s ťažším priebehom infekcie. Uvádza sa výskyt medzi 1,6 a 8,2 % (2, 5, 6). Etiopatogeneticky sa predpokladá priamy účinok vírusu alebo nepriame imunologické poškodenie endotelu. 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).

Kazuistické zdedenia popisujú ďalšie ojedinelé prípady exantému typu erythema multiforme (22), pityriasis rosea (23), multisystémového zápalového syndrómu charakteru Morbus Kawasaki u dieťaťa (24) a pseudoherpetický variant M. Grover (25).

### Diskusia a záver

Možno konštatovať, že 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

**Obrázok 4.** Purpurické prejavy u pacienta s COVID-19



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. Vznikal 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 u 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 frekventné – 3,7 % prípadov, prevažne u detí s vekovým priemerom 12,2 roka. Sumár metaanalýzy je uvedený v tabuľke.

Z rôznorodosti klinického obrazu vyplýva, že patomechanizmy jednotlivých typov exantémov sú pravdepodobne rôzne a budú predmetom ďalšieho výskumu. Nejasnou záležitosťou zostáva časová väzba exantémov vo vzťahu k infekcii, ako aj ich asociácia so stupňom závažnosti infekcie (26). V klinickej praxi je potrebné vylúčiť toxikodermie na užívanú medikáciu, pretože lieky používané

**Tabuľka.** Charakteristiky exantémov asociovaných s COVID-19 z hľadiska výskytu, veku a časovej súvislosti s vírusovou infekciou (podľa 27)

Typ exantému, počet pacientov	Výskyt %	Priemerný vek (roky)	Vznik pred COVID-19 symptómami %	Vznik v čase vzniku COVID-19 symptémov %	Vznik po vzniku COVID-19 symptémov %
Pseudomozzliny, 402	40,4	23,2	21	24	55
Erytémovo-makulo-papulózny exantém, 212	21,3	53,2	5,9	58,8	35,3
Vezikulózny exantém, 129	13	48,3	9,5	28,6	61,9
Urtikária, 109	10,9	38,3	6,4	59,0	34,6
Iné exantémy, 43	4,3	45,6	0	50	50,0
Vaskulárne prejavy, 40	4	77,5	6,9	62,1	31,0
EEM, 37	3,7	12,2	-	-	-
Erytémový nešpecifikovaný exantém, 21	2,1	67	0	28,6	71,4
Intertriginózy liekový flexurálny exantém, 1	0,1	64	0	0	100
Pityriasis rosea, 1	0,1	27	0	0	100
Figurovaný erytém, 1	0,1	39	0	100	0

EEM – erythema exsudativum multiforme

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 stúpajúce množstvá údajov o exantémoch asociovaných s COVID-19 možno konštatovať, že kožné prejavy môžu korelovať so závažnosťou ochorenia, prognózou a infekčnosťou ochorenia. Z uvedeného vyplýva, že dermatológ má byť aktívne implementovaný do multidisciplinárneho manažmentu ochorenia.

## Literatúra

- Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatology Online Journal*. 2003;9 (3):4
- Genovese G, Moltrasio C, Berti E, et al. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology*. 2021;237: 1-12.
- Matar S, Oulès B, Sohier P, et al. Cutaneous manifestation of 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.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:18-22.
- 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;183:71-7.
- Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1118-29.
- Shanshal M. Low-dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19-related urticaria. *J Dermatolog Treat*. 2020;16:1-2.
- 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)*. 2020;33:e14170.
- Najarjan DJ. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *J Am Acad Dermatol Case Rep*. 2020;6:493-4.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34, e212-e213
- 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, 674–5.
- 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;45:872-5.
- 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;83:280-5.
- 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:e306-7.
- Trellu LT, Kaya G, Alberto C, et al. Clinicopathologic Aspects of a Papulovesicular Eruption in a Patient With COVID-19. *JAMA Dermatol*. 2020; 156:922-4.
- 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.
- 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.
- 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:e291-3.
- 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;183:729-37.
- 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;83:61-3.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, et al. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:700.
- 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;45:892-95.
- Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34.
- Gupta A, Gill A, Sharma M, Garg M. Multi-System Inflammatory Syndrome in a Child Mimicking Kawasaki Disease. *J Trop Pediatr*. 2020, fmaa060.
- 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;45:896-8.
- Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020;156:733.
- Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *Am J of Clin Dermatol*. 2020;21:627-639.

## MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

Dermatovenerologická klinika SZU a FN s P. F. D. Roosevelta  
Nám. L. Svobodu 1,  
975 17 Banská Bystrica  
surbancek@nspbb.sk

