

COVID-19 – nový vírus so širokým spektrom klinických prejavov

MUDr. Michaela Blaško, PhD.

DERMA junior, s. r. o., Bratislava

Svet v súčasnosti prežíva pandémiu infekčného ochorenia nazývaného koronavírusová choroba 2019 alebo COVID-19. COVID-19 je spôsobený závažným akútnym respiračným syndrómom koronavírusom 2 (SARS-CoV-2) a je súčasťou veľkej rodiny koronavírusov (CoV). Koronavírusy sa prenášajú zo zvierat na ľudí, pričom sa predpokladá, že tento konkrétny kmeň koronavírusov pochádzal z trhu s morskými plodmi v meste Wu-čan v Číne koncom decembra 2019. Príznaky COVID-19 sa podobajú príznakom bežného prechladnutia a infikovaní často trpia horúčkou, kašľom a dýchavičnosťou. V ťažkých prípadoch však môže infekcia viesť k pneumónii, zlyhaniu viacerých orgánov, závažnému akútnemu respiračnému syndrómu, a dokonca k smrti. Na COVID-19 dosiaľ zomreli prevažne starší ľudia a ľudia s už existujúcimi chronickými zdravotnými problémami.

Kľúčové slová: COVID-19, koronavírus, horúčka, kožné prejavy

COVID-19 – a new virus with broad-spectrum of clinical symptoms

The world is currently experiencing a pandemic of an infectious disease called coronavirus disease 2019, or COVID-19. COVID-19 is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and is part of a large family of coronaviruses (CoV). Coronaviruses are transmitted from animals to people, with this particular strain of coronavirus thought to have originated from a seafood market in the city of Wuhan in China in late December of 2019. Symptoms of COVID-19 resemble that of the common cold, those infected often experiencing fever, coughing, and shortness of breath. However, infection can lead to pneumonia, multi-organ failure, severe acute respiratory syndrome, and even death, in more severe cases. The elderly and those with preexisting chronic health conditions have accounted for the majority of deaths from COVID-19.

Key words: COVID-19, coronavirus, fever, cutaneous manifestations

Dermatol. prax, 2020;14(2):68-75

Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

Závažný akútny respiračný syndróm Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) je názov pre nový koronavírus z roku 2019. COVID-19 je názov priradený chorobe spojenej s vírusom. SARS-CoV-2 je nový kmeň koronavírusu, ktorý u ľudí nebol nikdy predtým identifikovaný.

Koronavírusy sú vírusy, ktoré cirkulujú medzi zvieratami a niektoré z nich sú známe aj tým, že infikujú ľudí. Prirodzenými hosťami týchto vírusov sú netopiere, no v niektorých zdrojoch sa uvádza, že sa identifikovali aj u iných druhov zvierat. Napríklad koronavírus spôsobujúci závažný akútny respiračný syndróm na Blízkom východe (MERS-CoV) sa prenáša na ľudí z ťavovitých zvierat a závažný akútny respiračný syndróm Coronavirus-1 (SARS-CoV-1) sa prenáša na človeka z civetových mačiek (1).

SARS-CoV-2 vs. chrípka

SARS-CoV-2 je koronavírus, ktorého genetická informácia je uložená v jednej molekule RNA, ktorej variabilita zatiaľ

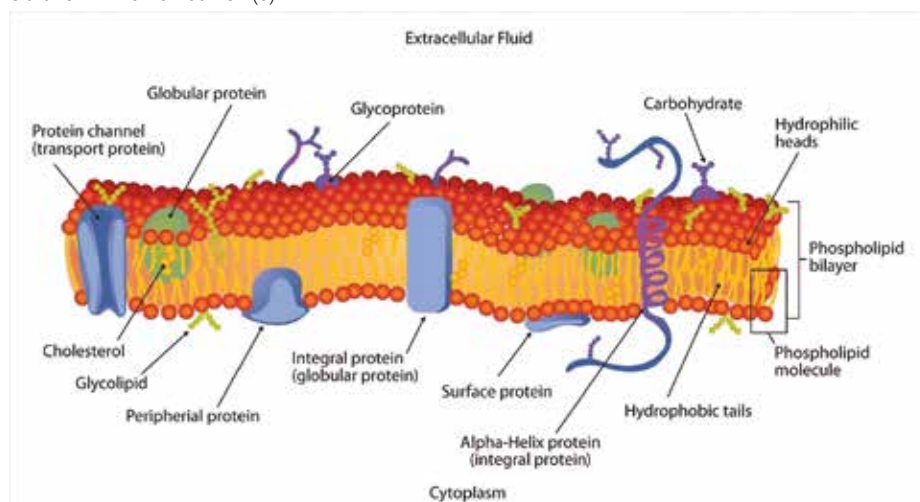
nie je dostatočne preskúmaná. Vírusy chrípky patria do čeľade ortomyxovírusov a majú genetickú informáciu uloženú v ôsmich molekulách RNA, ktorých genetická zámena pri koinfekciách a vysoká mutačná schopnosť spôsobujú ich vysokú variabilitu. Ochorenia COVID-19 a chrípka majú podobné symptómy. Chrípka má sezónny charakter, čo pravdepodobne neplatí pre COVID-19. Vírusy spôsobujúce COVID-19 a chrípkové ochorenia sa prenášajú podobným spôsobom. Vakína proti COVID-19 nie je zatiaľ dostupná, ale chrípke je možné efektívne predchádzať vakínáciou (sezónna očkovacia látka je dostupná a účinná, napriek tomu ju využíva iba malé percento ľudí). Ročne je na celom svete evidovaných okolo jednej miliardy prípadov chrípky, z toho 300- až 650-tisíc smrteľných. V oboch prípadoch je ťažký priebeh ochorenia asociovaný s oslabenou imunitou a/alebo pridruženými chorobami, v prípade COVID-19 je ťažký priebeh pozorovaný najmä u starších ľudí. Z hľadiska podielu smrteľných prípadov sa COVID-19 javí aspoň 10-krát

nebezpečnejší ako bežná sezónna chrípka. Proti obojm infekciám sú účinné podobné preventívne hygienické a karanténne opatrenia. Je dôležité ich dodržiavať.

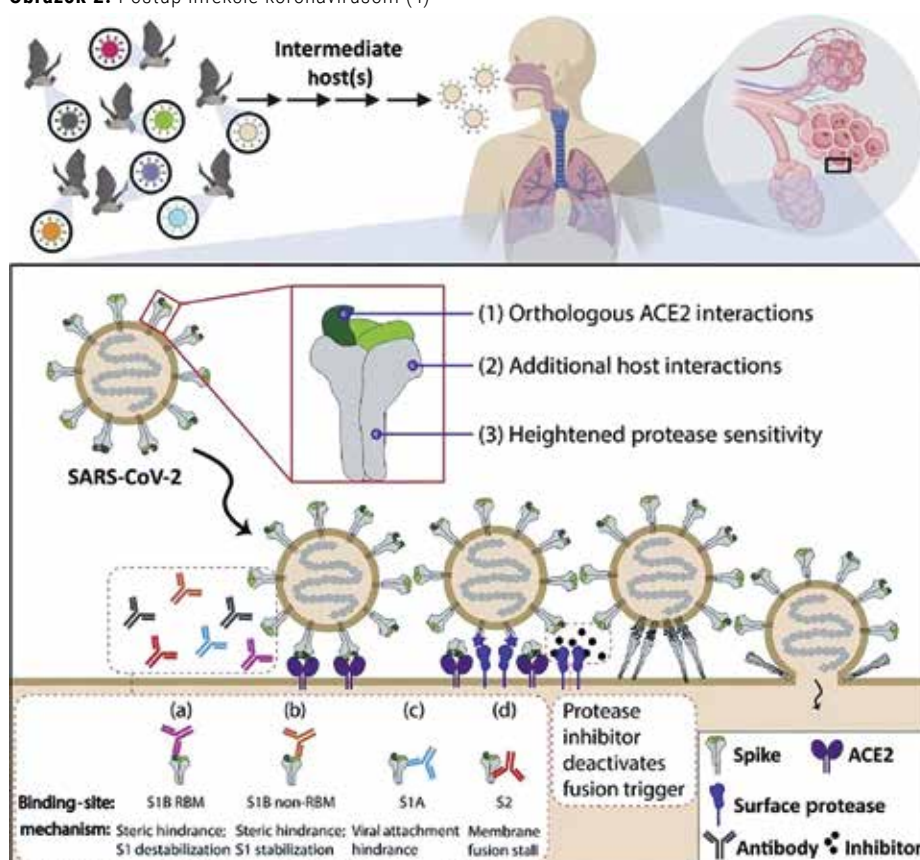
Koronavírus SARS-CoV-2 (vírus ťažkého akútného respiračného syndrómu) vyvoláva ochorenie COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Patrí do skupiny b-koronavírusov, ktoré sú bežne rozšírené v ľudskej populácii a spôsobujú ochorenia dýchacích ciest, tráviaceho traktu, pečene a nervového systému. SARS-CoV-2 je v poradí siedmym identifikovaným koronavírusom, ktorý infikuje človeka. Obsahuje RNA genóm a vykazuje 70 % genetickú podobnosť so SARS-CoV-1 vírusom, ktorý bol príčinou epidémie v roku 2002. Genetická informácia SARS-CoV-2 je na 96 % identická s genetickou informáciou koronavírusov netopierov, ktoré sa považujú za pôvodný zdroj infekcie, pričom infekcia sa pravdepodobne preniesla na človeka prostredníctvom iných drobných cicavcov, ktoré sú v Číne predávané na trhoch so živými zvieratami. Zatiaľ nie je známe,

aká silná a trvalá je protilátková odpoveď proti vírusu. Nie je známe ani to, do akej miery protilátky ochraňujú človeka proti opakovanej infekcii. Priemerný počet nových infekcií SARS-CoV-2 získaných od jednej infikovanej osoby v nedotknutej populácii, teda tzv. základné reprodukčné číslo, sa podľa viacerých štúdií pohybuje v rozmedzí 1,4 – 3,8 (pokles tohto čísla pod hodnotu 1 naznačuje, že šírenie vírusu sa dostáva pod kontrolu). Na neživých predmetoch môže vírus pretrvávajúť niekoľko dní, ale dezinfekcia bežnými prostriedkami na báze peroxidu alebo alkoholu účinne odstráni vírus do 1 minúty. SARS-CoV-2 vírus sa prenáša z človeka na človeka pomocou aerosolových kvapôčok pri kašľaní, kýchaní a rozprávaní a aj kontaminovanými rukami. Riziko prenosu je úmerné intenzite symptómov infikovanej osoby a dá sa znížiť dodržiavaním osobného odstupe so vzdialenosťou viac ako jeden meter. Zdrojom infekcie môžu byť aj infikované osoby bez príznakov. Podľa dostupných údajov je priemerná inkubačná doba vírusu do nástupu symptómov 6,4 dňa, s rozsahom prevažne od 2,1 do 11,1 dňa a s maximom 14 dní. Najčastejšie bežné prejavy ochorenia sú horúčka (takmer vždy), kašeľ, slabosť a únava. Najčastejšie komplikácie vedúce k vážnym prejavom ochorenia sú akútny respiračný syndróm (dýchavičnosť), zápal a zlyhávanie pľúc, septický šok, poškodenia obličiek, poškodenia srdca, sekundárne bakteriálne a mykotické infekcie i multiorgánové zlyhanie. Mechanizmus vzniku závažných prejavov infekcie zatiaľ nie je úplne objasnený. Predpokladá sa, že súvisí s veľkým množstvom vírusu a zvýšenou produkciou zápalových látok v organizme. Aktuálna priemerná úmrtnosť je 2,3 % (3,6 % vo vekovej skupine 60 – 69 rokov, 8 % vo vekovej skupine 70 – 79 rokov a 14,8 % vo vekovej skupine nad 80 rokov). Osemdesiat percent prípadov infikovaných osôb má miernu formu ochorenia. V súčasnosti neexistuje žiadna overená vakcína proti koronavírusom vrátane SARS-CoV-2, jej vývoj a testovanie bude trvať najmenej niekoľko mesiacov. Zatiaľ nie je k dispozícii špecifická antivírusová terapia, testujú sa antivírusové lieky používané proti infekciám spôsobeným inými RNA vírusmi (2).

Obrázok 1. Povrch buniek (3)



Obrázok 2. Postup infekcie koronavírusom (4)



Vírus tvorí pár desiatok až stoviek kópií proteínov, ktoré obalujú genóm. Niektoré, ako napr. koronavírusy, majú ešte aj lipidickú membránu, ktorá im poskytuje ďalšiu ochranu. Keď vírus prvýkrát príde do styku s ľudskou bunkou, musí sa na ňu najprv zakotviť. SARS-1 aj SARS-CoV-2 sa na ľudskú bunku zachytia pomocou „spike“ proteínu, ktorý je na ich povrchu, obrázok 1 (3).

Vírus SARS-CoV-2 rozpoznáva proteín nazývaný ACE2 receptor (skratka

pre Angiotensin-converting enzyme 2). Napríklad HIV musí nájsť až dva proteíny, a to CD4 (cluster of differentiation 4) a väčšinou CCR5 (chemokine receptor type 5). Iný koronavírus – MERS – zasa rozpoznáva DPP4 (Dipeptidyl Peptidase 4).

Proteín ACE2, ktorý rozpoznáva SARS1 a SARS-CoV-2, je prítomný na mnohých typoch buniek vrátane tých, ktoré tvoria naše dýchacie cesty. Do dýchacích ciest sa dostane buď kontaktom, alebo kvapôčkovou infekciou, obrázok 2 (4, 5).

Skríning, diagnostika a monitoring COVID-19

Testy, ktoré máme v súčasnosti k dispozícii, sú do značnej miery založené na štyroch rôznych technikách:

1. polymerázová reťazová reakcia s reverznou transkripciou (RT-PCR) – súčasný štandardný test pre COVID-19,
2. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) – jednoduchá, ale menej vyvinutá testovacia metóda,
3. laterálny prietok / imunochromatografia koloidným zlatom – testy na jednorazové použitie, ktoré poskytujú výsledky pre jednotlivého pacienta za necelých 15 minút,
4. enzýmovo-imunoanalýzový test (ELISA) – rýchle a technicky jednoduché testy, ktoré sa ľahko hodnotia a majú relatívne vysokú spoľahlivosť (8).

Kožné prejavy infekcie COVID-19

COVID-19 je infekčné ochorenie s multiorgánovými prejavmi. COVID-19 môže ovplyvniť takmer každý orgán a systém v tele vrátane kože (9). Prvá štúdia z Číny podrobne opisuje 1 099 pacientov s COVID-19. Štúdia zahŕňala údaje od decembra 2019 do 29. januára 2020, keď sa v meste Wu-chan objavila koronavírusová choroba 2019 (COVID-19) a rýchlo sa rozšírila po celej Číne, kedy sa podarilo zozbierať údaje týkajúce sa 1099 pacientov s laboratórne potvrdeným COVID-19 z 552 nemocníc v 30 provinciách, autonómnych regiónoch a obciach v pevninskej Číne. Stredný vek pacientov bol 47 rokov; 41,9 % pacientov boli ženy. 67 pacientov (6,1 %), bolo prijatých na JIS, 2,3 %, podstúpilo invazívnu mechanickú ventiláciu a 1,4 % z nich zomrelo. Iba 1,9 % pacientov malo v anamnéze priamy kontakt s divočinou. Medzi nerezidentmi Wu-chanu malo 72,3 % postihnutých kontakt s obyvateľmi Wu-chanu vrátane 31,3 %, ktorí navštívili mesto. Najčastejšími príznakmi infekcie boli: horúčka (43,8 % pri prijatí a 88,7 % počas hospitalizácie) a kašeľ (67,8 %). Menej častá bola hnačka (3,8 %). Dvaja pacienti (0,2 %) mali kožný exantém. Stredná inkubačná lehota bola 4 dni. U 157 z 877 pacientov (17,9 %) s nezávažným ochorením a u 5 zo 173 pacientov (2,9 %) so závažným ochorením COVID-19 sa

Obrázok 3. Klinické prejavy:

- a) fialovočervené papuly a opuch prstov na nohách, 14-ročná pacientka
- b) fialové makuly na pravej nohe 18-ročnej pacientky
- c) erytematózne makuly na pravej ruke, 14-ročná pacientka
- d) terčíkovité prejavy na lakťoch, 11-ročná pacientka (11)



nezistila žiadna röntgenová ani CT abnormalita. Lymfocytopenia bola prítomná u 83,2 % pacientov pri prijatí na hospitalizáciu (10).

Od decembra 2019 dodnes sa objavilo mnoho prípadov pacientov s kožnými prejavmi asociovanými s ochorením COVID-19.

V článku od talianskych autorov sa dočítame správy o zvláštnych kožných prejavoch typu perniones, ktoré zaznamenali u mladých ambulantných pacientov počas 4 týždňov v marci až apríli 2020 v súvislosti s pandémiou COVID-19.

Išlo o 14 prípadov vrátane 11 detí (priemerný vek 14,4 roku, rozmedzie 13 – 18 rokov) a troch mladých dospelých (priemerný vek 29 rokov, rozmedzie 23 – 39). Tri páry boli súrodenci a pomer žien a mužov bol 8 : 6. Kožné prejavy pozostávali z akrónej erupcie červenofialových papúl a makúl bulóznym vývojom a opuchom prstov. Lézie boli lokalizované v 8 prípadoch na chodidlách, na rukách v štyroch prípadoch, na oboch miestach v dvoch prípadoch. Neboli hlásené žiadne systémové príznaky, s výnimkou mierneho svrbenia v troch prípadoch. V troch prípadoch

kašeľ a horúčka predchádzali vzniku lézií tri týždne predtým. Prejavy vymizli po dvoch – štyroch týždňoch bez liečby, obrázok 3 (11).

Do prospektívnej štúdie od francúzskych lekárov boli zaradení pacienti pozitívne testovaní na infekciu COVID-19 nazofaryngeálnou PCR metódou s kožnými prejavmi, ktoré sa objavili či už počas prodromálnych období choroby alebo na jej konci. Na štúdiu, ktorá prebiehala od 15. marca 2020 do 2. apríla 2020, sa zúčastnilo 103 pacientov – 71 žien a 32 mužov v priemernom veku 47 rokov (od 20 do 88 rokov).

Spomedzi nich bolo 76 pacientov liečených doma, 23 bolo prijatých na klasickú hospitalizáciu a štyria boli prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti. Žiadny z týchto pacientov nezomrel. Iba päť pacientov (4,9 %) malo aj kožné prejavy. Vyskytli sa prípady makulózneho exantému (n = 2) a žihľavky (n = 2), väčšinou sa nachádzali na tvári a v hornej časti tela. Pozorovali aj infekciu vírusom herpes simplex 1 (HSV-1) – išlo o jeho reaktiváciu u intubovaného pacienta na jednotke intenzívnej starostlivosti. Štyri z týchto kožných lézií sa objavili počas

choroby a jedna urtikária v prodromálnej fáze. Táto štúdia poukazuje na fakt, že kožné prejavy pri infekcii COVID-19 sú neobvyklé a väčšinou sú nešpecifické. Na to, aby sme lepšie chápali súvislosť kožných prejavov s infekciou COVID-19, sú potrebné ďalšie štúdie (12). Španielsko bolo doteraz štvrtým najviac infikovaným národom na svete so 221 447 potvrdenými prípadmi COVID-19 a 26 070 úmrtiami. Rovnako ako v Taliansku, aj v Španielsku hlásili nedostatok všeobecných lekárov a dermatológov, najmä v Madride. Zdá sa, že zatiaľ najčastejšie zaznamenanými kožnými prejavmi infekcie COVID-19 sú makulózny exantém a žihľavka. Môže však byť ťažké rozlíšiť príčinu vzniku kožných prejavov – či ju vyvolala vírusová infekcia verzus novo predpísané lieky. Španielsky tím sa s nami podelil o prípad 28-ročnej ženy bez predchádzajúcej anamnézy, ktorá pôvodne prišla k lekárovi so suchým kašľom, soplom, únavou, myalgiami a artralgiami bez horúčky. Bola pozitívne testovaná na koronavírus. Najskôr sa cítila pomerne dobre, preto jej odporúčali liečbu v domácej izolácii. O štyri dni neskôr sa dostavila hnačka, strata chuti a anosmia. Počas nasledujúcich dní sa začala opäť cítiť lepšie, ale suchý kašeľ, strata chuti a anosmia pretrvávali. Paracetamol brala iba prvé štyri dni, potom už neužívala žiadne lieky. Trinásť dní po testovaní (10 dní po poslednej dávke paracetamolu), si všimla svrbivé prejavy na oboch pätách. Kožné prejavy boli lokalizované na oboch pätách a vyzerali ako splyvajúce infiltrované erytematózne papuly so žltým nádychom (obrázok 4).

Odporúčali jej liečbu lokálnymi kortikosteroidmi. Napriek liečbe prejavy pretrvávali a po troch dňoch liečby začali svrbieť a tvrdnúť (obrázok 5). V rámci diferencijálnej diagnostiky zvažovali: urtikária, vaskulitída, idiopatická plantárna hidradenitída a neutrofilná dermatóza. Odber vzorky z ložiska na histologické vyšetrenie nerealizovali. Na rozdiel od štúdie Dr. Recalcatiho, lézie, ktoré opisujú španielski lekári, nevyzerajú ako morbilliformný exantém, žihľavka alebo vezikuly podobné ovčím kiahňam. Pozorované kožné prejavy môžu súvisieť s vírusovou infekciou

Obrázok 4. Splyvajúce červenožlté papuly na pravej (1a) a ľavej päte (1b) (13)



Obrázok 5. Intenzívne svrbiace stvrdnuté erytematózne ložiská na pravej (2a) a ľavej päte (2b) po troch dňoch liečby lokálnymi kortikosteroidmi (13)



COVID-19 alebo s imunitnou odpoveďou na tento vírus (13).

Lekári v Spojenom kráľovstve a ďalších európskych krajinách nedávno hlásili malý, ale rastúci počet kriticky chorých detí s príznakmi Kawasakiho choroby a syndrómu toxického šoku. Toto sú nezvyčajné stavy postihujúce krvné cievy. Výsledkom bolo varovanie lekárov v Anglicku, National Health Service (NHS). Tieto deti mali horúčku, silnú bolesť brucha a/alebo kožnú vyrážku. Niektoré mali aj zápal koronárnych tepien a zápal samotného srdcového svalu. Niektoré, ale nie všetky, boli pozitívne testované na SARS-CoV-2, vírus spôsobujúci COVID-19 (14).

Podľa definície American Heart Association (AHA) je Kawasakiho choroba (KD – Kawasaki disease) akútne febrilné ochorenie neznámej príčiny, ktoré predominantne postihuje deti mladšie ako 5 rokov. V súčasnosti patrí medzi najčastejšie príčiny získaných srdcových ochorení u detí v rozvinutých krajinách. Vzhľadom na to, že dosiaľ neexistujú testy, ktoré by boli pre toto ochorenie patognomické, jeho diagnostika stojí na identifikácii základných klinických nálezov a vylúčení iných klinicky podobných jednotiek

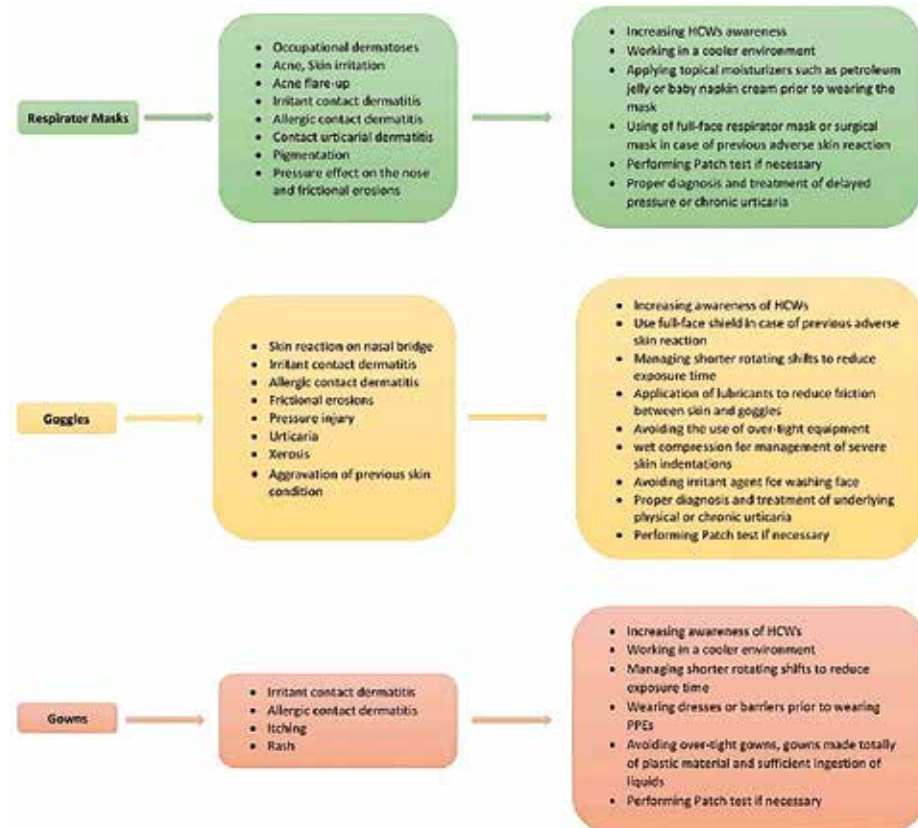
so známou príčinou. Včasné začatie liečby intravenóznymi imunoglobulínmi redukovalo výskyt koronárnych aneurýziem z 25 % približne na 4 %. Dlhodobá prognóza závisí od počiatočného po súčasné postihnutie koronárnych artérií. Hoci zápal koronárnych artérií spôsobuje najzávažnejšie klinické poškodenie, KD je charakterizovaná systémovým zápalom všetkých artérií strednej veľkosti vo viacerých orgánoch a tkanivách počas akútnej febrilnej fázy. Napriek piatim desaťročiam pátrania ostáva príčina KD stále neznáma. Existuje mnoho teórií, ktoré sa snažia vysvetliť jej pôvod a príčinu, okrem iného aj genetický podiel, avšak najpravdepodobnejšia je infekčná a imunopatologická etiológia.

Klinické príznaky Kawasakiho choroby sú: 1. erytém a popraskané pery, malinový jazyk a/alebo erytém sliznice ústnej dutiny a hltana, 2. bilaterálna bulbárna konjunktivitída bez exsudátu, 3. exantém: makulopapulózny, difúzna erythrodermia alebo erythema multiforme-like, 4. erytém a edém rúk a nôh v akútnej fáze a/alebo periunguálne ošupovanie v subakútnej fáze 5. krčná lymfadenopatia (priemer $\geq 1,5$ cm), zvyčajne unilaterálna (15).

Obrázok 6. A – N95 respirátor, B – tlaková dermatóza na nose, C – aplikácia náplasti na nos pod masku N95 (18)



Obrázok 7. Nepriaznivé reakcie kože na osobné ochranné pracovné prostriedky a ich manažment (19)



Niektoré z detí s diagnózou Kawasakiho choroby boli pozitívne testované na SARS-CoV-2, čo vedie lekárov k tomu, aby zvažili súvislosť medzi koronavírusom a Kawasakiho chorobou. Aj v roku 2005 vedci z Yale University izolovali nový koronavírus (New Haven coronavirus, HCoV-NH) od ôsmich z 11 detí s Kawasakiho chorobou. Je lákavé dospieť k záveru, že COVID-19 spôsobuje Kawasakiho chorobu, no treba si uvedomiť, že doteraz existuje len málo dôkazov o týchto prípadoch a nie všetky deti mali pozitívne testy na SARS-CoV-2 (14).

Pandémia koronavírusu znamená veľkú výzvu pre zdravotníckych pracovníkov na celom svete, najmä pre lekárov a sestry. Vysoká miera infekčnosti SARS-CoV-2 núti zdravotníckych pracovníkov

používať špecifické osobné ochranné pracovné prostriedky (OOPP), ktorých úlohou je zabrániť prieniku vírusu do dýchacích ciest ošetrojúceho personálu. Štandardom sa stalo používanie respirátorov, jednorazových chirurgických masiek, ochranných okuliarov či štítov a celotelových ochranných kombinéz. Zatiaľ čo väčšina štúdií sa zamerala na kožné reakcie spôsobené rukavicami, iné OOPP, ako sú plášte, respirátory, tvárové štíty a ochranné okuliare, ktoré nosia zdravotnícki pracovníci počas súčasnej epidémie aj dlhé hodiny, vedú k vzniku rôznych kožných prejavov spôsobených najmä tlakom.

Štúdia spoločnosti Foo a kol. sa zamerala na skúmanie vedľajších účinkov nerukavicových OOPP. Respirátory N95

sú vyrobené z polypropylénového textilu spracovaného netkanou technológiou a na to, aby spĺňali ochrannú funkciu, musia tesne priliehať k tvári. Až 35,5 % zamestnancov, ktorí pravidelne používali masky N95, zaznamenalo vznik akné alebo inú dermatitídu tváre, hyperpigmentáciu v oblasti nosa, líc a brady. Ďalšou častou kožnou diagnózou v súvislosti s nosením masiek N95 bola kontaktná dermatitída spôsobená lepidlami alebo gumenými či kovovými časťami respirátora N95. Zhoršujúcimi faktormi vzniku alergickej kontaktnej dermatitídy bola vlhkosť, teplé prostredie, oklúzia a pôsobenie tlaku (16).

V inej štúdií Donovan a kol., počas epidémie SARS v Toronte, hlásia v súvislosti s dlhodobým nosením masky N95 u troch pacientov urtikariálnu erupciu tváre, u 5 pacientov alergickú kontaktnú dermatitídu a u dvoch pacientov akútne respiračné príznaky bez kožných lézií (17).

Z pozorovaní čínskych lekárov z Kožnej kliniky Univerzitetnej nemocnice Nanjing, Jiangsu v Číne vyplýva, že používanie masky N95 prináša svojim používateľom diskomfort. Horná strana masky N95 má kovový pás na vonkajšej strane a dekompresný pásik na vnútornej strane. Kovový pás sa musí zohnúť a stlačiť, aby prilnul k nosu. Pri dlhodobom nosení respirátora N95 (4 – 6 hodín) pracovníci udávali na nose intenzívnu tlakovú bolesť až vznik rany na nose. Čínski lekári preto prišli s návrhom, aby si pracovníci pred nasadením masky N95 aplikovali na nos náplast s benzalkóniumchloridom, ako vidieť na obrázku 6 (18).

Ďalšou bežne používanou OOPP pred vysokoinfekčnými chorobami sú ochranné okuliare alebo štíty. Hlavnými komplikáciami pri nosení uvedených OOPP boli teplo a dehydratácia pracovníkov. Iné vedľajšie účinky týchto OOPP na kožu bolo: tlakové poškodenie, kontaktná dermatitída, žihľavka, xeróza alebo zhoršenie základnej dermatózy v dôsledku narušenia integrity pokožky pri mechanickom poškodení kože okuliarmi – tlakom a trením. Nosenie plášťov a kombinéz zo syntetických materiálov môže spôsobovať tepelný stres a dehydratáciu, pretože ochranné odevy, ktoré

sú vyrobené z prírodných a syntetických nespracovaných textílií, sú zriedkavé. Aditívne chemikálie a farbivá môžu byť hlavným dôvodom vzniku iritačnej alebo alergickej kontaktnej dermatitídy (AKD) u ľudí, ktorí ich nosia. Patologické kožné prejavy sa väčšinou vyskytujú na miestach tesného priliehania pláštov na pokožku. Trenie, vlhkosť a teplo môžu zvýšiť riziko vzniku AKD. Kožné reakcie na osobné ochranné pracovné prostriedky sú znázornené na obrázku 7 (19).

Čínski dermatológovia sa v inom článku delia o svoje skúsenosti s liečbou kožných chorôb v tomto špecifickom období pandémie. Horúčka sa môže vyskytnúť buď u nových pacientov s koronavírusovou pneumóniou, alebo u pacientov s infekčnou dermatózou, ako sú napr. ovčie kiahne, osýpky, erysipel atď. U pacientov s horúčkou a kožnými prejavmi by sme mali rozlišovať, či je spôsobená zápalom pľúc alebo samotným kožným ochorením. Pre klinickú diferenciálnu diagnostiku je najdôležitejšia epidemiologická anamnéza. Dermatológovia z Číny sa stretli aj s COVID-19 pozitívnym pacientom, ktorý mal súčasne horúčku dengue. Pri skríningu z periférnej krvi u pacienta zistili trombocytopeniu.

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne špecifické lieky na liečbu novej koronavírusovej pneumónie. Používajú sa rôzne liečivá – voľnopredajné či na lekárske predpis vrátane antibiotík či rôznych čínskych bylín a rastlinných extraktov. To vedie k zvyšujúcemu sa výskytu liekových exantémov u pacientov s COVID-19. U pacientov s koronavírusovou pneumóniou sa často vyskytovala aj akútna urtikária, vaskulitída a iné svrbivé exantémy súvisiace s liečbou COVID-19.

U niektorých pacientov s COVID-19 pozorujeme zhoršovanie predchádzajúcich kožných ochorení, ako je rozacea, ekzém, atopická dermatitída a neurodermatitída.

V súvislosti s dlhodobým používaním masiek sa počas epidémie zvýšil počet prípadov akné a rozacey. Časté používanie dezinfekčných prostriedkov na pokožku zvyšuje výskyt kontaktnej dermatitídy, a to nielen u pacientov s COVID-19, ale aj u zdravých osôb a zdravotníckych pracovníkov (20).

Lieky a vakcíny proti koronavírusu

Pri liečbe koronavírusu vkladá Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) najväčšie nádeje do lieku Remdesivir od spoločnosti Gilead Sciences, ktorý aktuálne prešiel do tretej fázy klinických štúdií. Počiatky vývoja tohto lieku siahajú až do roku 2010, keď experimenty na zvieratách ukázali, že Remdesivir by mohol byť účinným liekom v boji proti ebole. Prvú fázu klinických štúdií tak spoločnosť Gilead začala už v roku 2015 a v roku 2016 prešlo testovanie do druhej fázy. Pri klinických testoch je však často rozhodujúca tretia fáza. A práve v nej bol Remdesivir zastavený, pretože ďalšie dve testované látky vykazovali v boji proti ebole väčšiu účinnosť. Spoločnosť však liek „oprášila“ a aj vďaka svojej histórii je dnes v takom rýchlom čase už v tretej fáze klinických štúdií a veľkou nádejou v liečbe pacientov nakazených vírusom SARS-Cov-2.

Vedci intenzívne pracujú aj na výrobe vakcíny. Najbližšie k jej výrobe sa dostala spoločnosť Moderna Therapeutics, ktorá s prvou vakcínou prišla hneď 42 dní po tom, čo bol genóm vírusu sekvencovaný. Túto vakcínu sa už podarilo posunúť do prvej fázy klinických štúdií. Nie je to však jediná firma, ktorá na výrobe vakcíny pracuje. Vakcínu sa snažia vyrobiť aj firmy Cure Vac, GlaxoSmithKline, Inovio Pharmaceuticals, Johnsons and Johnsons, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi či Vir Biotechnology. Ich vakcíny sú vo fáze predklinických testov, testujú sa zatiaľ iba na zvieratách (21).

Zhrnutie

Plastický chirurg Dr. Matt Stefanelli, EBOPRAS, MBA, na základe vlastných pozorovaní a dostupných vedeckých databáz rozdelil kožné prejavy COVID-19 podľa mechanizmu ich vzniku do nasledovných skupín:

- COVID SKIN I a II – spôsobené vírusom
- COVID SKIN III, IV a V – iatrogénne
- COVID SKIN VI – interkurentné dermatózy

1. COVID SKIN I: Vaskulitída

SARS-Cov-2 môže spôsobiť až v 20 % prípadov parainfekčné kožné prejavy ako exantémy, prejavy podobné

omrzlinám, urtikárii, livedo, petéchie, pocity pálenia alebo svrbenia v súvislosti so zápalom alebo s oklúziou malých kožných ciev (mikroembolizácia). Infekcia koronavírusom spúšťa imunologickú kaskádu, produkciu cytokínov a interleukínov, ktoré vedú k vzniku zápalu endotelu ciev, mikroembolizácii a extravazálnemu presakovaniu krvi.

2. COVID SKIN II: Cyanóza

Koronavírus v 50 % prípadov napáda hemoglobín a spôsobuje hypoxiu tkanív, ktorá vedie k zmenám farby kože – modrasté alebo fialovomodré sfarbenie akrálnych častí tela – končeky prstov, pier, jazyka.

Niektoré proteíny SARS-Cov-2 ako ORF8, ORF1ab, ORF10 alebo ORF3 sa môžu naviazať na porfyrín 1-beta reťazca a oddelia železo z porfyrínu, čo zabráni hemoglobínu naviazať kyslík.

Hemoglobín stráca kapacitu prenášať kyslík, čím vzniká periférna hypoxia, ktorá vedie k vzniku cyanózy. Tieto príznaky sa objavujú ešte pred nástupom respiračných príznakov a sú kľúčové vo včasnej diagnostike ochorenia. Kompenzačné mechanizmy nášho tela vedú k zvýšenej syntéze hemoglobínu, čím môžeme vysvetliť, prečo sú u pacientov s COVID-19 zvýšené hladiny hemoglobínu.

Železo sa uvoľňuje do krvného obehu, čo je toxické, pretože dochádza k poškodzovaniu tkanív, v tomto prípade najmä pľúcneho epitelu.

Elevácia hladiny hemoglobínu a železa vedie k zvýšeniu viskozity krvi spojenej s tvorbou mikro- a makrotrombov.

- hydroxychlorochín chráni hemoglobín inhibíciou väzby SARS-Cov-2 na porfyrín,
- favipiravir pôsobí podobne,
- antikoagulancia chráni pred vznikom trombózy.

Prejavy COVID SKIN I a II sa vyskytujú už počas 1. týždňa od infekcie, závažnejšie kožné prejavy v 2. týždni od infekcie.

3. COVID SKIN III: Kožné reakcie na liečbu

Vedľajšie účinky liekov používaných pri liečbe COVID-19 môžu na koži

Štatistické údaje – epidemiologická situácia COVID-19 na celom svete od začiatku jeho šírenia do 8. mája 2020

Od 31. decembra 2019 a od 8. mája 2020 bolo celosvetovo hlásených 3 807 852 prípadov COVID-19 (v súlade s použitými definíciami prípadov a stratégiami testovania v postihnutých krajinách) vrátane 269 068 úmrtí.

Prípady hlásili:

Afrika: 54 130 prípadov; päť krajín, ktoré uviedli najviac prípadov, je Južná Afrika (8 232), Egypt (7 981), Maroko (5 548), Alžírsko (5 182) a Nigéria (3 526).

Ázia: 613 471 prípadov; päť krajín, ktoré uviedli najviac prípadov, je Turecko (133 721), Irán (103 135), Čína (83 976), India (56 342) a Saudská Arábia (33 731).

Amerika: 1 644 817 prípadov; päť krajín, ktoré uviedli najviac prípadov, sú USA (1 256 972), Brazília (135 106), Kanada (64 922), Peru (58 526) a Ekvádor (30 298).

Európa: 1 486 431 prípadov; päť krajín, ktoré uviedli najviac prípadov, je Španielsko (221 447), Taliansko (215 858), Spojené kráľovstvo (206 715), Rusko (177 160) a Nemecko (167 300).

Oceánia: 8 307 prípadov; päť krajín, ktoré uviedli väčšinu prípadov, sú Austrália (6 896), Nový Zéland (1 141), Guam (151), Francúzska Polynézia (60) a Fidži (18).

Iné: Z medzinárodnej prepravy v Japonsku bolo hlásených 696 prípadov.

Úmrtia boli hlásené z:

Afrika: 2 078 úmrtí; päť krajín, ktoré uviedli najviac úmrtí, sú Alžírsko (483), Egypt (482), Maroko (183), Južná Afrika (161) a Kamerun (108).

Ázia: 21 100 úmrtí; päť krajín, ktoré uviedli najviac úmrtí, sú Irán (6 486), Čína (4 637), Turecko (3 641), India (1 886) a Indonézia (930).

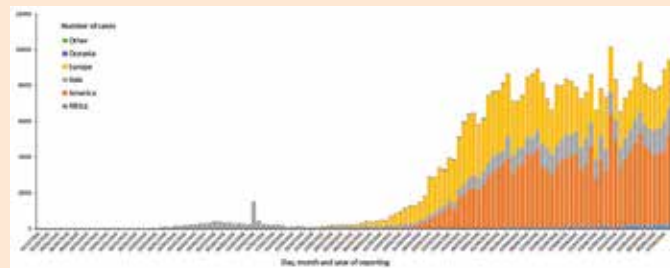
Amerika: 97 602 úmrtí; päť krajín, ktoré uviedli najviac úmrtí, sú USA (75 670), Brazília (9 146), Kanada (4 408), Mexiko (2 961) a Ekvádor (1 654).

Európa: 148 156 úmrtí; päť krajín, ktoré uviedli najviac úmrtí, sú Spojené kráľovstvo (30 615), Taliansko (29 958), Španielsko (26 070), Francúzsko (25 987) a Belgicko (8 415).

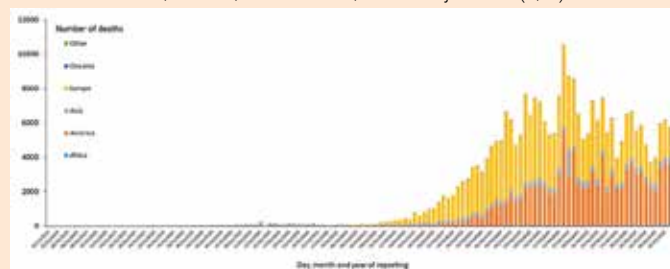
Oceánia: 125 úmrtí; 4 krajiny, ktoré uviedli úmrtia, sú Austrália (97), Nový Zéland (21), Guam (5) a Severné Mariány (2).

Iné: Pri medzinárodnej preprave v Japonsku bolo hlásených 7 úmrtí (6).

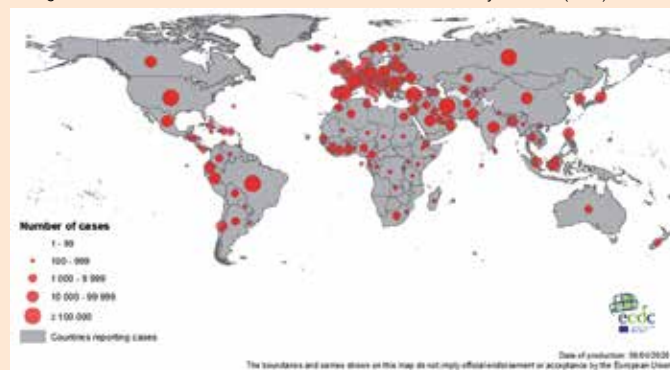
Šírenie COVID-19, celosvetovo, do 8. mája 2020 (6, 7)



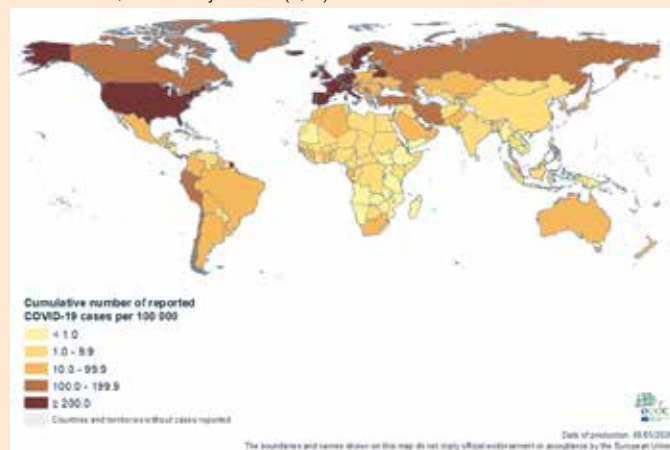
Šírenie COVID-19, úmrtia, celosvetovo, do 8. mája 2020 (6, 7)



Geografické šírenie COVID-19, celosvetovo, do 8. mája 2020 (6, 7)



Geografické šírenie COVID-19, počet prípadov na 100 000 obyvateľov, celosvetovo, do 8. mája 2020 (6, 7)



vyvolať exantémy, pluzgiere, žihľavku, svrbenie, ošupovanie, nekrózu.

Kožné prejavy teda nie sú spôsobené samotným vírusom, ale liekmi, ktoré sa používajú pri liečbe, ako napr.

antivirotiká, antibiotiká, antikoagulantia alebo iné protizápalové látky.

Prejavy COVID SKIN III, skupiny sú iatrogénne, ale sú relevantné na diferenciálnu diagnostiku COVID SKIN I.

4. COVID SKIN IV: Dermatitídy

Príliš časté umývanie rúk agresívnymi dezinfekčnými mydlami, používanie dezinfekčných roztokov a gélov, latexových ochranných rukavíc môžu

spôsobí vznik kontaktnej dermatitídy alebo alergického kontaktného ekzému, najmä na koži rúk. Najčastejšími prejavmi sú začervenanie kože rúk, svrbenie kože, suchá, popraskaná, ošupujúca sa koža, pluzgiere, chrasty, opuch, pálenie kože.

Dá sa povedať, že prejavy COVID-19 na koži rúk môžeme rozdeliť do štyroch skupín:

- kožné prejavy na rukách COVID SKIN I: omrzliny z akrovaskulitídy,
- kožné prejavy na rukách COVID SKIN II: cyanóza končekov prstov,
- kožné prejavy na rukách COVID SKIN III: začervenanie kože rúk ako vedľajší účinok liekov,
- kožné prejavy na rukách COVID SKIN IV: začervenanie kože rúk spôsobené vznikom kontaktnej dermatitídy z nadmerného umývania rúk a používania dezinfekčných prípravkov na kožu rúk.

5. COVID SKIN V: Tlakové dermatózy

Používanie osobných ochranných pracovných prostriedkov, ako sú rúška, masky, štíty, prilby, okuliare a pod. ošetrujúcim personálom alebo aj pacientmi môžu svojim tlakom na kožu vyvolať tvorbu ulkusov či nekróz.

Prejavy COVID SKIN IV a V sú iatrogénne a nie sú relevantné na diagnostiku ochorenia.

6. COVID SKIN VI: Interkurentné dermatózy

Rôzne iné dermatózy sa môžu objaviť alebo exacerbovať počas alebo po COVID-19 infekcii, ako napr. herpes zoster a simples, akné, psoriáza a pod. (22).

Záver

Nový koronavírus za svoju pomerne ešte krátku existenciu dokázal vytvoriť sériu lekárskeho záhad – od krvných zrazenín a náhlych cievnych mozgových príhod až po problémy s tráviacim ústrojenstvom, ktoré mýlia vedeckú komunitu. COVID-19 od hlavy po päty spôsobuje nepočtené

množstvo rôznych príznakov. Niektoré sú relatívne mierne, ako sú strata čuchu a chuti alebo prejavy podobné omrzlinám na prstoch na nohách. Ale iné môžu byť fatálne, najmä ak ide o imunitné reakcie, ktoré ničia životne dôležité orgány. Čím viac tento vírus vedci študujú, tým viac zisťujú, aký je zložitý, hovorí Peter Openshaw, profesor experimentálnej medicíny na Imperial College z Londýna. „Je pozoruhodné, keď sa pred očami objavuje choroba, počas ktorej sa odohráva toľko zvrátov a zmien.“ V súčasnosti prebieha obrovský medzinárodný výskum zameraný na objavenie genetických faktorov, ktoré by pomohli vysvetliť, prečo sa infekcia COVID-19 tak veľmi líši vo svojich klinických príznakoch. Aj keď veľká časť zmien vyplýva z faktorov životného prostredia a životného štýlu, vedci sú presvedčení, že genetika hrá významnú úlohu. Mark Caulfield, vedecký pracovník, verí, že poznanie celých genómov vírusu pomôže identifikovať variácie, ktoré ovplyvňujú reakciu ľudského organizmu na COVID-19 a objaviť nové možnosti liečby (23).

Literatúra

1. European Centre for Disease Prevention and Control Agency of the European Union, 7. mája 2020. Dostupné na: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19/questions-answers>>.
2. Virologia zo SAV: Čím sa odlišuje koronavírus od chrípky? 11. marca 2020. Dostupné na: <<https://vedanadosah.cvtisr.sk/virologia-zo-sav-cim-sa-odlisuje-koronavirus-od-chripky>>.
3. Cell Membranes - Revision Notes. 16. november 2015, Dostupné na: <<http://thealevelnotes.blogspot.com/2015/11/cell-membranes-revision-notes.html>>.
4. Trends in Immunology, April 2020, Vol. 41, No. 4271, Department of Microbiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. Dostupné na: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620300387>>.
5. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581:465-469.
6. European Centre for Disease Prevention and Control Agency of the European Union, COVID-19 situation update worldwide, as of 8 May 2020. Dostupné na: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>>.
7. Coronavirus (COVID-19) disease pandemic- Statistics & Facts Published by John Elflein, May 8, 2020. Dostupné na: <<https://www.statista.com/topics/5994/the-coronavirus-disease-COVID-19-outbreak/>>.
8. The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare. What

tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages? April 20, 2020. Dostupné na: <<https://www.cebm.net/COVID-19/what-tests-could-potentially-be-used-for-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-COVID-19-and-what-are-their-advantages-and-disadvantages/>>.

9. Warren R. Heymann, MD. The profound dermatological manifestations of COVID-19: part IV – cutaneous features. 2020;2:16.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New Engl J Med. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032 [Epub ahead of print].
11. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. JEAVD. 2020; Dostupné na: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16533>>.
12. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, et al. Comment on Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective by Recalcati S. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; doi:10.1111/jdv.16519.
13. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. JEAVD. 2020; doi:10.1111/jdv.16474.
14. Coronavirus and Kawasaki disease in children: it's an intriguing but unproven link, April 30, 2020. Dostupné na: <<https://theconversation.com/coronavirus-and-kawasaki-disease-in-children-its-an-intriguing-but-unproven-link-137415>>.
15. Majerová L, Olejník P, Vršanská V. Diagnostika a liečba Kawasakiho choroby u detí a jej koronárne komplikácie. Pediatr. Prax. 2018;19(5):224-228.
16. Foo CCI, Goon ATJ, Leow YH, et al. Adverse skin reactions to personal protective equipment against severe acute respiratory syndrome—a descriptive study in Singapore. Contact dermatitis. 2006;55:291-294.
17. Donovan J, Kudla I, Holness LD, et al. Skin reactions following use of N95 facial masks. Dermatitis. 2007;18:104.
18. ZhiQiang Yin. Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical: COVID-19: Countermeasure for N95 mask-induced pressure sore.
19. Gheisari M, Araghi F, Hamideh, Moravvej H. Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, 2. School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran: Skin Reactions to Non-glove Personal Protective Equipment: An Emerging Issue in the COVID-19 Pandemic
20. Zheng Y, Lai W. Dermatology Department, Third Affiliated Hospital of Sun-Yat sen University: Dermatology staff participate in fight against COVID-19 in China.
21. Prečo trvá vyrobiť nový liek či novú vakcínu tak dlho. 16. mar. 2020, Biologické vedy. Dostupné na: <<https://vedanadosah.cvtisr.sk/preco-vyrobit-novy-liek-ci-vakcinu-trva-tak-dlho>>.
22. Matt Stefanelli MD EBOPRAS MBA. Dostupné na: <<https://instapiks.com/profile/drmattstefanelli>>.
23. The wide variety of COVID-19 symptoms seen by doctors is confounding the scientific community, Clive Cookson, London MAY 7 2020. Dostupné na: <<https://www.ft.com/content/be7e66c0-1243-45dd-829f-8b192c18acff>>.

MUDr. Michaela Blaško, PhD.

DERMA junior, s. r. o.

Líščie údolie 57, 841 04 Bratislava
michaela.blasko@gmail.com