

MANIFESTĂRILE CUTANATE LA PACIENȚII COVID-19

Asist. Univ. Dr. Cristina Beiu¹, Prof. Dr. Emanoil Ceaușu²,
Prof. Dr. Mircea Ioan Popa³, Asist. Univ. Dr. Mara Mădălina Mihai¹,
Șef Lucr. Dr. Liliana Gabriela Popa¹, Asist. Univ. Dr. Marius-Nicolae Popescu⁴,
Prof. Dr. Călin Giurcăneanu¹

¹ *Disciplina Dermatologie Oncologică, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

² *Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”, București, România*

³ *Disciplina Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”,
București, România*

⁴ *Disciplina Medicină fizică și Reabilitare,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

REZUMAT

Focarul aflat în desfășurare a bolii coronavirusului 2019 (COVID-19) a fost declarat pandemie de către organizația Mondială a Sănătății la începutul lunii martie 2020.

Boala prezintă de obicei simptome respiratorii virale care ar putea progresa spre sindromul de detresă respiratorie acută. Dovezi emergente sugerează diferite manifestări dermatologice posibile ale COVID-19, incluzând: leziuni acrale (pernio-like, pseudo-chillblain), erupții veziculare, exantemă maculară și papulară, urticarie, livedoid, erupții purpurice și peteșiale. Cu toate acestea, manifestările cutanate specifice ale bolii COVID-19 nu au fost încă stabilite în mod clar, iar relația dintre apariția leziunilor cutanate și infecția cu SARS-CoV-2 este încă neclară. Aceste modificări cutanate extrem de variabile ar putea reprezenta o consecință directă a infecției virale, un răspuns imunologic la nucleotidele virale, reacții adverse la medicamentele utilizate frecvent pentru tratamentul COVID-19 sau alte tulburări.

În efortul global de a înțelege caracteristicile cutanate precise ale COVID-19, mai multe societăți dermatologice internaționale au inițiat studii la nivel național pentru a analiza manifestările cutanate COVID-19 în timpul acestei pandemii.

Acest referat reprezintă o revizuire a literaturii a datelor științifice disponibile privind caracteristicile clinice și simptomele manifestărilor cutanate asociate cu COVID-19.

Aceste constatări sunt extrem de utile pentru a stabili dacă manifestările dermatologice la pacienții cu COVID-19 ar putea avea o semnificație diagnostică și ulterior să fie utilizate ca factori prognostici pentru evoluția COVID-19.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, manifestare cutanată, piele

INTRODUCERE

„COVID-19” este acronimul afecțiunii respiratorii acute cauzate de un nou tip de coronavirus, SARS-CoV-2 (sindromul respirator acut sever coronavirus 2) (1). Acest nou virus extrem de contagios a fost identificat pentru prima dată la sfârșitul anului 2019 ca fiind cauza unui grup de cazuri de pneumonie în orașul Wuhan, China și s-a răspândit rapid la nivel mondial.

Pe 11 martie, OMS (Organizația Mondială a Sănătății) a declarat pandemia globală COVID-19 (2).

Pandemia actuală reprezintă o criză de sănătate publică, sporită în continuare de informațiile limitate privind manifestările clinice asociate. Suspiciunea bolii COVID-19 se emite, de obicei, în baza tabloului clinic (semnele și simptomele respiratorii), parametriilor vitali și imagisticii pulmonare sugestive (radiogra-

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mara Mădălina Mihai

E-mail: drmaramihai@gmail.com

fie, tomografie computerizată) (3). Numeroase publicații recente au raportat apariția unor erupții cutanate sugestive pentru infecția cu SARS-CoV-2, dar, cu toate acestea, nu s-a stabilit cu claritate dacă manifestările dermatologice sunt specifice bolii COVID-19 (4). În prezent, nu este cunoscut dacă leziunile cutanate la pacienții COVID-19 sunt asociate direct infecției virale sau sunt o consecință a răspunsului imun al gazdei. Mai mult, manifestările cutanate ar putea reprezenta și o reacție adversă la tratamentul COVID-19.

Sunt necesare cercetări suplimentare în această direcție. Mai multe studii se concentrează în prezent asupra manifestărilor cutanate care apar la pacienții COVID-19 și asupra relației dintre acestea și prognosticul infecției cu SARS-CoV-2. Astfel de descoperiri s-ar putea dovedi extrem de utile în susținerea diagnosticului precoce al infecției, precum și în prevenirea transmiterii pe scară largă la nivel comunitar.

OBIECTIV

Acest articol urmărește o revizuire a literaturii științifice despre manifestările cutanate asociate COVID-19.

PRINCIPALELE MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE OBSERVATE LA PACIENȚII COVID-19

Recalcati a fost primul care a analizat patologia cutanată la pacienții COVID-19, la Spitalul Lecco din Lombardia, Italia. În acest studiu, 18 dintre cei 88 de pacienți cu COVID-19 au dezvoltat manifestări cutanate, precum erupții eritematoase ($n = 14$), urticariene ($n = 3$) și veziculoase asemănătoare celor din varicelă ($n = 1$) (4).

După această primă perspectivă oferită de Recalcati, la pacienții cu COVID-19 au fost descrise variate manifestări cutanate cu morfologie și distribuție diferite. Grupul de lucru al Academiei Americane de Dermatologie a întocmit un registru online pentru a colecta cazuri de manifestări dermatologice posibil asociate cu COVID-19. Acesta este un registru internațional, deschis cadrelor medical care îngrijesc pacienți ce dezvoltă orice tip de manifestări dermatologice ale COVID-19 (5). Mai multe țări, cum ar fi Franța sau Spania, au inițiat rapid studii la nivel național pentru a analiza manifestările cutanate COVID-19 în timpul acestei pandemii (6,7).

Acest efort clinic global împotriva COVID-19 își propune să furnizeze rapid informații noi și imagini ilustrative care vor ajuta clinicienii și cercetătorii din întreaga lume să înțeleagă mai bine întreaga gamă de manifestări dermatologice ale acestei noi afecțiuni, relația dintre infecția SARS-CoV-2 și aceste modificări și să stabilească dacă semnele cutanate ar putea ajuta la diagnosticul precoce al bolii.

Până în prezent, au fost descrise următoarele categorii de erupții cutanate: leziuni acrale similare degerăturilor/ perniozei, erupții veziculoase, exantem maculo-papulos, urticarie, livedo, erupții purpurice și peteșiale.

Leziuni acrale

Dermatologi din întreaga lume au raportat leziuni acrale despre care se crede că sunt asociate cu COVID-19.

Într-un comunicat de presă din 6 aprilie, Uniunea Națională Franceză a Dermatologilor-Venerologi (SNDV), cea mai mare asociație de dermatologi din Franța, a anunțat că leziunile cutanate cu debut recent, asemănătoare degerăturilor, localizate la nivelul degetelor (în special membre inferioare, dar și superioare), sunt manifestări potențiale ale COVID-19. Aceste leziuni sunt acum denumite frecvent „degetele COVID” și, în unele cazuri, au fost semnalate ca fiind doar indicatori ai bolii la pacienți altfel asimptomatici (6).

Într-un studiu multicentric din Spania, care a inclus 375 de pacienți, au fost investigate manifestările cutanate ale COVID-19. Au fost identificate leziuni acrale asemănătoare perniozei în 19% dintre cazuri, fiind descrise ca zone edematoase, eritemato-violacee, cu vezicule sau pustule în suprafață. Cei mai afectați au fost pacienții tineri cu forme mai puțin severe de COVID-19. Mai mult, aceste leziuni au apărut mai târziu în cursul bolii și au fost rareori asociate cu rezultate pozitive în testele SARS-CoV-2 RT-PCR (reacția de polimerizare în lanț prin revers transcriere) (7).

În ciuda creșterii dovezilor care arată o asociere între leziunile acrale de tip pernioză și COVID-19, gradul de legătură și fiziopatologia rămân neclare.

Pernioza clasică este o afecțiune caracterizată prin dezvoltarea leziunilor cutanate eritemo-violacee, din cauza unui răspuns vascular anormal la expunerea la frig (8). A fost raportată independent (pernioză idiopatică) sau în asociere cu diferite boli, inclusiv boli

autoimune (de exemplu, lupus eritematos, sindrom antifosfolipidic, boli mixte de țesut conjunctiv, artrită reumatoidă și altele), tulburări hematologice (de exemplu, paraproteinemie), hepatite virale sau malignitate (9).

Exantem veziculos

Marzano și colab. au raportat în aprilie 2020 o serie de 22 de cazuri de exantem veziculos asemănător celui observat în varicelă ca o manifestare cutanată specifică a COVID-19. Leziunile veziculoase au fost localizate în principal la nivelul trunchiului și, mai puțin frecvent, la nivelul membrelor. Biopsia cutanată a fost efectuată la 7 pacienți, iar modificările histologice au fost caracteristice infecțiilor virale cutanate (10).

Studiul de consens național din Spania propune o nouă clasificare a manifestărilor cutanate ale COVID-19, descriind leziuni veziculoase diseminate monomorfe și nu polimorfe, ca în cazul varicelei. Infecțiile virale se pot manifesta cu erupții extrem de variabile în general, dar acest model a fost desemnat ca fiind „probabil destul de specific” pentru COVID-19. Acesta a fost observat mai frecvent la pacienții de vârstă mijlocie, în special înainte de debutul altor simptome și a fost asociat cu o formă moderată a bolii (7).

Urticarie și exantem maculopapulos

Mai multe rapoarte documentează apariția erupțiilor maculo-papuloase și a celor urticariene la pacienții cu COVID-19 (11-14), dar datele sunt insuficiente pentru a confirma o relație cauzală între infecția SARS-CoV-2 și aceste manifestări.

Exantemul maculopapulos și urticaria sunt tulburări frecvente și, adeseori, este dificilă stabilirea cauzei: infecția virală în sine, medicația prescrisă pentru a trata COVID-19 sau alți factori.

Într-o scrisoare către editor, van Dame și colab. au avertizat clinicienii că urticaria cu debut recent însoțită de febră poate reprezenta prima manifestare a COVID-19, la pacienți care nu prezintă neapărat simptome respiratorii (15).

Livedo

Într-o altă lucrare recentă, Manolo și colab., de la Universitatea Emory, Atlanta, au prezentat două cazuri de livedo reticularis unilateral tranzitoriu ca o

manifestare dermatologică în cadrul COVID-19. Autorii au postulat faptul că manifestarea a fost cauzată cel mai probabil de o coagulare intravasculară diseminată de grad scăzut (CID), indusă de infecția SARS-CoV-2 (16).

Conform studiului de consens din Spania, prezențările liveoide și leziunile necrotice sunt sugestive pentru boala vasculară ocluzivă la pacienții vârstnici, cu manifestări mai severe de COVID-19. Cu toate acestea, acestea sunt relativ puțin frecvente (6% la un eșantion de 375 pacienți) (7).

Leziuni purpurice

Într-un studiu observațional retrospectiv privind manifestările cutanate în timpul pandemiei COVID-19 în Franța, Bouaziz și colab. au descris următoarele leziuni cutanate vasculare la 7 pacienți pozitivi la testul rRT-PCR SARS-CoV-2 (RT-PCR în timp real): macule albăstrui-purpurice caracterizate drept „porțelanate” (n = 1), leziuni liveoide (n = 1), erupții purpurice necrotice (n = 1), leziuni purpurice cu necroză cutanată (n = 1), leziuni acrale asemănătoare degerăturilor, cu fenomen Raynaud (n = 1), degerături (n = 1), debut brusc de multiple angioame corporale (n = 1).

Fiziopatologia acestor modificări ale pielii este neclară, iar autorii subliniază că ar putea fi cauzată de răspunsul imunitar anormal, de vasculită, microtromboze sau procese de neovascularizare (17).

Un articol recent a raportat, de asemenea, leziuni purpurice nou-debutate la nivelul membrelor inferioare ale unei femei în vârstă de 65 de ani diagnosticată cu infecție SARS-Cov-2, evidențiind apariția trombocitopeniei imune induse de COVID-19 la această pacientă (18).

Erupții peteșiale

O lucrare de Joob și colab. a descris cazul unui pacient COVID-19 din Thailanda (a doua țară în care a fost raportată infecția SARS-CoV-2) care a dezvoltat o erupție peteșială (mici macule eritemato-viola-cee care nu dispar la vitropresiune) (19). Erupția a fost inițial diagnosticată greșit drept boală Dengue, o infecție virală provocată de țânțari, cu un spectru larg de manifestări clinice, incluzând febră, erupție maculoasă și peteșială (20). Autorii au subliniat că, în regiunile în care boala Dengue este foarte frecventă, există posibilitatea ca un pacient COVID-19 cu erupție

peteșială asemănătoare cu Dengue să fie diagnosticat greșit.

Modificări cutanate la copii asemănătoare celor din boala Kawasaki

Au fost publicate prezentări de caz despre copii afectați de noul coronavirus ce au dezvoltat boala Kawasaki (KD) sau manifestări clinice asemănătoare celor din boala ca Kawasaki.

În data de 26 aprilie 2020, NHS England a emis o alertă de urgență avertizând că boala COVID-19 la copii ar putea fi însoțită de o formă atipică de KD (21).

În data de 7 aprilie 2020, Jones și colab. au raportat primul caz de KD cu infecție concomitentă cu SARS-CoV-2. La două zile de la debutul febrei, copilul, în vârstă de 6 luni, a dezvoltat semnele și simptomele clasice ale KD: un exantem maculos eritematos, urmat de conjunctivită nonexsudativă, de mucozită

orală, erupții morbiliforme extinse și edem la nivelul extremităților superioare și inferioare. Pacientul a fost testat pozitiv SARS-CoV-2 prin rRT-PCR (22).

Astfel, se justifică studierea aprofundată a asocierii potențiale dintre COVID-19 pediatric și KD.

CONCLUZII

Există date limitate privind manifestările cutanate asociate COVID-19. Înțelegerea noastră asupra tabloului clinic dermatologic, precum și asupra patogenezii acestor modificări la pacienții COVID-19 evoluează permanent pe măsura apariției de noi rapoartări științifice.

Medicii dermatologi, dar și din alte specializări au o oportunitate unică de a studia, raporta și descrie manifestările cutanate în această pandemie. Împărtășirea experienței va conduce la o mai bună înțelegere a acestei boli, o prioritate la nivel mondial pentru întreaga comunitate medicală și științifică.

BIBLIOGRAFIE

1. Beiu C, Mihai M, Popa L, et al. Frequent Hand Washing for COVID-19 Prevention Can Cause Hand Dermatitis: Management Tips. *Cureus*. 2020;12:e7506.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020; 91:157-160.
3. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?. *Eur J Radiol*. 2020;126:108961.
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16387.
5. American Academy of Dermatology. COVID-19 Dermatology Registry. 2020. Available at: <https://www.aad.org/member/practice/coronavirus/registry>; Accesat 18 Mai 2020.
6. Société Française de Dermatologie. Covid-19 et lésions cutanées: la Société Française de Dermatologie appelle à la vigilance mais également à la prudence. 2020. Available at: <https://evenements-sfd.fr/wp-content/uploads/2020/04/communique-de-presse-covidskin.pdf> Accesat 18 Mai 2020.
7. 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Br J Dermatol*. 2020;10.1111/bjd.19163.
8. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, et al. Chilblain lupus erythematosus--a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):949-954.
9. Takci Z, Vahaboglu G, Eksioğlu H. Epidemiological patterns of perniosis, and its association with systemic disorder. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(8):844-849.
10. 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30657-5.
11. Ahouach B, Harant S, Ullmer A, et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Br J Dermatol*. 2020.
12. Mahé A, Birckel E, Krieger S et al. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019 ? [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16471.
13. Henry D, Ackerman M, Sancelme E et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16472.
14. Avellana Moreno R, Villa E, Avellana Moreno V et al. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: A case report [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16531.
15. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16523.
16. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *J Am Acad Dermatol*. 2020; S0190-9622(20)30558-2.
17. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16544.
18. Zulficar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):e43.
19. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):e177.
20. Katzelnick LC, Coloma J, Harris E. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(3):e88-e100.
21. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>. Accessed 18 Mai 2020.
22. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Hosp Pediatr*. 2020;hpeds.2020-0123.