

MANIFESTĂRI CUTANATE ASOCIATE COVID-19: O SERIE DE CAZURI

COVID-19 ASSOCIATED SKIN MANIFESTATIONS: A CASE SERIES

OANA TIUCĂ *, **, ALEXANDRU OANȚĂ ***, MIRCEA AMBROS*, ROXANA ILCUȘ*, ANCA GÎNȚ*, SMARANDA ȚĂREAN ***, ALEXANDRA PAȚA*, SIMONA SZASZ****, HORAȚIU MOLDOVAN*, OVIDIU S. COTOI****, *****, SILVIU HORIA MORARIU *, **

Rezumat

Introducere: Tabloul clinic al infecției cu virusul SARS-CoV-2 este dominat de simptomele respiratorii. Manifestări cutanate variate au fost descrise în asociere cu infecția SARS-CoV-2. În acest articol, încercăm să oferim o perspectivă asupra câtorva dintre manifestările cutanate posibil asociate COVID-19, plecând de la o serie de cazuri întâlnite în practica clinică

Cazuri clinice: Raportăm o serie de cazuri întâlnite în practica clinică referitoare la tabloul cutanat al infecției cu virusul SARS-CoV-2.

Concluzii: Investigarea statusului epidemiologic ar trebui să reprezinte un pas important în abordarea pacientului dermatologic în context pandemic.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, manifestări cutanate, exantem.

Summary

Introduction: The clinical picture of SARS-CoV-2 virus infection is dominated by respiratory symptoms. Various skin manifestations have been described in association with SARS-CoV-2 infection. In this article, we try to provide an overview of some of the possible skin manifestations associated with COVID-19, starting from a series of cases encountered in clinical practice.

Clinical cases: We report several cases encountered in clinical practice regarding the skin picture of SARS-CoV-2 virus infection.

Conclusions: Epidemiological status' investigation should be an important step when approaching a dermatological patient in the current pandemic context.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, skin manifestations.

Intrat în redacție: 21.11.2021

Acceptat: 03.01.2022

Received: 21.11.2021

Accepted: 03.01.2022

- * Clinica de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean Mureș.
Dermatology Clinic, Mureș Clinical County Hospital.
- ** Disciplina de Dermatologie, UMFST "G.E.Palade" Târgu Mureș.
Department of Dermatology, UMFST "G.E.Palade" Târgu-Mureș.
- *** SC Dermamed SRL Brașov.
SC Dermamed SRL Brașov.
- **** Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș.
County Emergency Clinical Hospital of Târgu-Mureș.
- ***** Serviciul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean Mureș.
Department of Pathology, Mureș Clinical County Hospital.
- ***** Disciplina de Fiziopatologie, UMFST "G.E.Palade" Târgu-Mureș.
Department of Pathophysiology, UMFST "G.E.Palade" Târgu-Mureș.

Introducere

De la apariția primelor cazuri în Decembrie 2019 în Wuhan, mai mult de 300 de milioane de cazuri de infecție cu noul coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), COVID19 (Coronavirus Disease 19) au fost raportate la nivel mondial. Cu toate că tabloul clinic este dominat de simptomele respiratorii, au fost raportate și atingeri extrapulmonare. Dintre acestea, manifestări cutanate variate au fost descrise în asocieră cu infecția SARS-CoV-2. În acest articol ne propunem să prezentăm câteva afecțiuni cutanate aflate într-o posibilă conexiune cu COVID-19, plecând de la o serie de cazuri întâlnite în practica clinică la pacienți consultați în serviciul de specialitate sau on-line, în perioada mai-noiembrie 2021.

Cazuri clinice

Caz nr. 1. Prezentăm cazul pacientului B.P, de sex masculin, în vârstă de 28 de ani, din mediul urban, confirmat prin RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) cu COVID-19 manifestat prin ușoară cefalee, rinoree și tuse seacă. La 8 zile de la confirmarea infecției se dezvoltă la nivel pubian o placă eritematoasă unică, rotund-ovalară, de 4 x 5 centimetri (cm), bine delimitată, cu coleret scuamos [Fig. 1]. Leziunea inițială a fost urmată la 7 zile de apariția la nivelul toracelui și abdomenului a unei erupții eritemato-scuamoase, discret pruriginoasă, sub formă de pete eritematoase acoperite de scuame fine, mai evidente la periferia eritemului sub forma unui gulerăș scuamos [Fig. 2]. Pe baza aspectului clinic și evolutiv, se stabilește diagnosticul de pitiriazis rozat Gibert asociat cu infecția COVID-19. Se recomandă tratament local cu metilprednisolon aceponat 1 mg/g emulsie cutanată (Advantan Milk) 1 aplicare/zi la nivelul leziunilor. La controlul de 21 de zile se constată remisia completă a erupției cutanate.

Caz nr.2. Pacient M.V, de sex masculin, în vârstă de 64 de ani, din mediul urban, confirmat prin RT-PCR cu infecție SARS-CoV-2 manifestată prin dispnee marcată la eforturi mici, dureri toracice posterioare bilateral, tuse mucopurulentă și febră (38.2°C) ce a impus internare în clinica de specialitate, prezintă, începând cu a 12 a zi de la confirmarea infecției, o erupție

Introduction

Since the first cases were reported in December 2019 in Wuhan, more than 300 million cases of infection with the new coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), COVID19 (Coronavirus Disease 19) have been reported worldwide. Although the clinical picture is dominated by respiratory symptoms, extrapulmonary damage has also been reported. Among these, various skin manifestations have been described. In this article we aim to present several skin conditions connected with COVID-19, starting from a series of cases encountered in clinical practice in patients consulted in the specialized dermatology services or online, between May and November 2021.

Clinical cases

Case no. 1. We present the case of a 28-year-old male BP patient, from the urban area, with RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) confirmed COVID-19 presenting with mild headache, rhinorrhea, and dry cough. 8 days after the confirmation of the infection, the patient developed a single erythematous round-oval plaque, of 5 x 4 centimeters (cm) in size, well defined, with fine scales more obvious on the periphery [Fig. 1]. 7 days after the initial lesion, the patient developed a slightly pruritic erythematous-squamous rash on the chest and abdomen, consisting of erythematous patches covered with fine scales, located at the periphery of the erythema as a scaly border [Fig. 2]. Based on the clinical aspect and evolution of the lesions, it was established the diagnosis of pityriasis rosea Gibert associated with COVID-19. The patient was prescribed local treatment with methylprednisolone aceponate 1 mg/g emulsion (Advantan Milk) once daily. At the 21-day follow-up, a complete resolution of the lesions was noticed.

Case no. 2. Patient MV, a 64-year-old male patient from the urban area, required hospitalization in the specialized clinic for RT-PCR confirmed COVID-19 presenting with marked shortness of breath on exertion, bilateral posterior chest pain, mucopurulent cough, and fever (38.2°C). 12 days after confirmation, the



Figura 1 și 2. Leziuni de pitiriazis rozat. Pete eritemato-scuamoase cu scuame fine, imprecis delimitate. Placa heraldică.
Figures 1 and 2. Pityriasis rosea lesions. Ill-defined erythematous-squamous patches, with fine scales. Heraldic plaques.

eritemato-papuloasă. Erupecia prezintă un aspect intricat, la nivelul zonelor de extensie (coate și genunchi) și extremități (fețele dorsale ale mâinilor și picioarelor) [Fig. 3, Fig. 4] fiind constituită din papule eritematoase roșii vii, ce amintesc de erupcua din sindromul Gianotti-Crosti, iar la nivelul pliurilor axilare, inghinale și pe flancurile abdominale sunt prezente pete

eritemato-papular rash. The lesions had an intricate aspect, presenting with bright red erythematous papules, resembling those encountered in Gianotti-Crosti syndrome, in extensor areas (elbows and knees) and on the extremities (dorsal faces of the hands and feet) [Fig. 3, Fig.4] and with ill-defined erythematous patches, with a



Figura 3 și 4. Macule și papule eritematoase dispuse la nivelul membrelor superioare și inferioare.
Figures 3 and 4. Erythematous macules and papules located on the upper and lower limbs.

eritematoase cu margini rău delimitate, cu tendință de confluare. Analizele de laborator nu au identificat alte focare infecțioase, dar au evidențiat valori crescute ale gama-glutamyl-transferazei (GGT) (100 U/L; VN:12-64U/L), valori normale ale bilirubinei directe, indirecte și totale și reacții serologice negative pentru virusurile hepatice B și C. Pe baza aspectului și distribuției leziunilor se stabilește diagnosticul de erupție maculo-papuloasă de tip sindrom Gianotti-Crosti asociată COVID-19. Sub tratamentul instituit cu metilprednisolon aceponat 1mg/g emulsie cutanată (Advantan Milk) 2x1 aplicări/zi și levocetirizină 5 mg (Xyzal) 1 comprimat/zi, evoluția a fost favorabilă, cu rezoluția leziunilor la controlul din ziua a 14-a.

Caz nr. 3. Pacient D.P, de sex feminin, în vârstă de 54 de ani, din mediul urban prezintă la nivel acral al membrelor inferioare, pe fața dorsală a piciorului macule și papule eritematoase, însoțite de prurit discret. Menționăm faptul că pacienta fusese confirmată cu COVID-19 prin test antigenic rapid, cu 4 zile anterior debutului leziunilor cutanate [Fig. 5]. Pe baza aspectului clinic, se stabilește diagnosticul de erupție maculo-papuloasă a membrelor inferioare, verosimil indusă de COVID-19. S-a instituit tratament local cu mometazonă furoat 1 mg/g cremă (Elocom) 2x1 aplicări/zi la nivel local, cu evoluție favorabilă și dispariția leziunilor în decurs de 10 zile.

Caz nr.4. Pacient V.V., de sex masculin, în vârstă de 71 de ani, din mediul urban, diagnosticat RT-PCR cu COVID-19 manifestat prin dispnee la eforturi mici și în repaus, fatigabilitate, durere toracică, rinoree, disfagie, vertij și febră (38.7°C) prezintă în timpul spitalizării pentru infecția SARS-CoV-2 vezicule și bule hemoragice în tensiune, localizate pe partea internă a gambei stângi, însoțite de excoriații liniare multiple [Fig. 6, Fig. 7] și cruste hemactice, precum și o sufuziune violacee gigantă (aproximativ 30 cm în axul lung) situată la nivel abdominal [Fig. 8]. Examinările paraclinice au pus în evidență o scădere în dinamică a trombocitelor (de la 143300/mm³ în momentul internării la 73260/mm³ la externare). Pe baza datelor clinice și paraclinice se stabilește diagnosticul de purpură trombocitopenică imună asociată

tendency towards confluence, in the axillary and inguinal folds and on the abdominal flanks. Laboratory tests did not identify any infectious foci, but showed elevated levels of gamma-glutamyltransferase (GGT) (100 U/L ; NV : 12-64U / L), with normal levels of direct, indirect and total bilirubin and negative serological reactions for hepatitis B and C. Based on the appearance and distribution of the lesions, it was established the diagnosis of maculopapular exanthema associated with COVID-19. The patient underwent treatment with methylprednisolone aceponate 1 mg/g emulsion (Advantan Milk) twice daily and levocetirizine 5 mg (Xyzal) 1 tablet/day, with the complete resolution of the lesions in a week.

Case no. 3. A 54-year-old female patient, DP, from the urban area is consulted for slightly pruritic erythematous macules and papules located on the posterior face of the forefeet. The patient was confirmed with COVID-19 by rapid antigenic test 4 days before the onset of skin lesions [Fig. 5]. Based on the clinical aspect, it was established the diagnosis of maculo-papular eruption, most likely induced by COVID-19. Treatment with mometasone furoate 1mg/g cream (Elocom) twice a day was started, with favorable evolution and the disappearance of the lesions in 10 days.

Case no.4. A 71-year-old male patient, VV, from urban area with RT-PCR confirmed COVID-19 presenting with dyspnea at exertion and at rest, fatigue, chest pain, rhinorrhea, dysphagia, vertigo, and fever (38.7 m C) developed during hospitalization for SARS-CoV-2 infection tense hemorrhagic vesicles and bullae, located on the inner part of the left leg, accompanied by multiple linear excoriations [Fig. 6, Fig. 7] and hematic crusts, as well as an abdominal giant purplish suffusion (measuring approximately 30 cm in the long axis) [Fig. 8]. Laboratory examinations revealed a gradually decrease in platelets number (from 143300/mm³ at admission to 73260/mm³ at discharge). Based on clinical and laboratory data, the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura associated with SARS-CoV-2 infection is established. Systemic treatment with prednisone 0.5 mg/kgc/day is initiated, with a favorable



Figura 5. Maculo-papule eritematoase, cu distribuție acrală.
Figure 5. Acral erythematous macules and papules.



Figura 6. Bule hemoragice, localizate pe fața internă a gambei stângi.
Figure 6. Hemorrhagic bullae, located on the internal part of left calf.



Figura 7. Excoriații liniare, cruste hemactice.
Figure 7. Linear excoriations, hematic crusts.



Figura 8. Sufuziune abdominală gigantică. Eroziuni post-buloase și post-veziculare.
Figure 8. Giant abdominal suffusion. Post-bullous erosions.

infecției SARS-CoV-2. Se inițiază tratament sistemic cu prednison 0.5 mg/kgc/zi, cu evoluție locală favorabilă și creștere în dinamică a trombocitelor după 14 zile de tratament.

Caz nr. 5 Pacient C.L., de sex feminin, în vârstă de 20 de ani, din mediul urban, se prezintă în clinica noastră la 2 luni după confirmarea infecției SARS-CoV-2, manifestată prin rinoree, tuse și oboseală generalizată. Examenul local dermatologic pune în evidență plăci și placarde

evolution and an increase in platelets' number after 14 days of treatment.

Case No. 5 A 20-year-old female patient, CL, from the urban area presented to our clinic 2 months after SARS-CoV-2 infection, manifested by rhinorrhea, cough, and generalized

eritematoase, imprecis delimitate, localizate la nivelul ariilor flexurale și la nivel cervical, eroziuni cu distribuție liniară, cruste localizate predominant la nivelul feței anterioare a antebrațelor, arii de lichenificare și xeroză cutanată marcată [Fig. 9, Fig. 10]. Pacienta menționează un istoric personal de astm bronșic, tiroidită auto-imună, rinită alergică și alergii documentată la praf și neagă existența în antecedente a unor leziuni similare cu cele prezente la momentul consultului. Analizele de laborator



fatigue. Local dermatological examination revealed ill-defined erythematous plaques and plaquards, located on the flexural areas, erosions with linear distribution, crusts located predominantly at the anterior face of the forearms, areas of lichenification and marked skin xerosis [Fig. 9, Fig. 10]. The patient mentioned a personal history of asthma, autoimmune thyroiditis, allergic rhinitis, and documented dust allergy and denies previous existence of any similar lesions to those present at the time of the



Figura 9 și 10. Plăci eritematoase, imprecis delimitate, localizate la nivelul ariilor flexurale, eroziuni cu distribuție liniară, cruste.

Figures 9 and 10. Ill-defined erythematous plaques, located on the flexural areas, linear erosions, crusts.

decelează eozinofilie periferică (8.2%), fără alte focare infecțioase identificate. Pe baza antecedentelor personale, aspectului clinic și investigațiilor paraclinice se formulează diagnosticul de dermatită atopică indusă de COVID-19. Se instituie tratament local cu metiprednisolon aceponat cremă (Advantan) 1 aplicare/zi la nivelul leziunilor și antipruriginos cu rupatadină 10 mg (Tamalis) 1 comprimat/zi seara, cu evoluție locală favorabilă și persistența parțială a leziunilor de dermatită atopică la controlul efectuat la o lună.

Caz nr. 6 Pacient M.M, de sex feminin, în vârstă de 51 de ani, din mediul urban, confirmată cu COVID-19 manifestat prin tuse, rinoree și cefalee este consultată prin telemedicină pentru

consultation. Laboratory tests revealed peripheral eosinophilia (8.2%), with no other infectious foci identified. Based on personal history, clinical appearance and laboratory investigations, the diagnosis of COVID-19-triggered atopic dermatitis is established. Treatment with methylprednisolone aceponate 1 mg/g cream (Advantan) once daily and rupatadine 10 mg (Tamalis) 1 tablet/day was started, with favorable evolution and partial persistence of atopic dermatitis lesions at the follow-up performed one month after.

Case No. 6 A 51-year-old-female patient, MM, from the urban area, with RT-PCR confirmed COVID-19 manifested by cough, runny nose and headache was consulted by telemedicine. The

apariția la 4 zile de la confirmarea COVID-19 a unor plăci și placarde eritemato-edematoase de aspect urticarian, persistente, pruriginoase, localizate preponderent pe fese și flancuri. Pe baza aspectului clinic și contextului epidemiologic se stabilește diagnosticul de erupție urticaria-like asociată COVID-19. Sub tratament sistemic cu prednison 20 mg/zi, cu scădere treptată a dozelor și local cu mometazonă furoat cremă 1 mg/g, 1 aplicare/zi evoluția a fost favorabilă, cu remiterea leziunilor în 7 zile.

Cazuri nr. 7 și 8 Pacient O.P, de sex feminin, în vârstă de 55 de ani, din mediul urban, este consultată pentru cădere difuză a părului, mai accentuată la nivelul tâmpelor, debutată la 10 săptămâni după COVID-19, manifestat prin cefalee și rinoree [Fig. 11]. Pacienta neagă istoric de stres psihic major, cu excepția celui determinat de infecția SARS-CoV-2. Pacientă A.M în vârstă de 73 de ani, din mediul urban, prezintă la 8 săptămâni post-COVID-19 cădere accentuată a părului [Fig. 12]. Pe baza aspectului clinic și a istoricului pacienților, se stabilește diagnosticul de effluvium telogen asociat COVID-19.

patient developed four days after COVID-19 confirmation persistent erythematous-edematous plaques and plaquards, with associated itch, located mainly on the buttocks and flanks. Based on the clinical appearance, it was established the diagnosis of COVID-19 associated urticaria-like rash. Systemic treatment with prednisone 20 mg/day, with gradual tapering and mometasone furoate cream 1 mg/g (Elocom) once daily was started, with complete resolution of the lesions within 7 days.

Cases no. 7 and 8. A 55-year-old female patient, OP, from the urban area, was consulted for diffuse hair loss, more pronounced on the temples, which started 10 weeks after COVID-19 manifested by headache and rhinorrhea [Fig. 11]. The patient denies any major stress, except the one caused by SARS-CoV-2 infection. A 73-year-old female patient, A.M, from the urban area presented with marked hair loss 8 weeks post-COVID-19 [Fig. 12]. Based on the clinical appearance and patients' history, the diagnosis of COVID-19 induced telogen effluvium was established.



Figura 11 și 12. Effluvium telogen.
Figures 11 and 12. Effluvium telogen.

Discuții

Manifestările cutanate asociate COVID-19 îmbracă un aspect variat. Prima raportare a atingerii tegumentare asociată COVID-19 îi aparține lui Recalcati [1]. Cu toate că manifestările cutanate în COVID-19 au fost descrise într-o varietate de studii, mecanismele fiziopatologice sunt încă incomplet elucidate [2]. În plus, diferențierea între leziunile cutanate induse de SARS-CoV-2 și reacțiile apărute ca urmare a administrării diferitelor medicamente utilizate în tratament este dificil de realizat. Majoritatea reacțiilor raportate în literatură au evoluție autolimitantă [3].

Au fost propuse 4 tipuri principale de reacții cutanate asociate COVID-19: erupție acro-papulară, pattern exantematos, vascular și urticaria-like [4].

Exantemele morbiliforme și papulo-veziculare varicela-like reprezintă variante posibile de prezentare a infecției SARS-CoV-2. Exantemele maculo-papulare au reprezentat 47% din manifestările cutanate într-un studiu efectuat de Galvan Casas et. al [5]. Leziunile se localizează preferențial pe trunchi și membre, sunt asociate cu prurit în majoritatea cazurilor și prezintă similitudini clinice și histopatologice cu exantemele morbiliforme întâlnite în alte infecții virale [4]. În plus, se pare că debutul semnelor și simptomelor cutanate este secundar celor sistemice [9]. Tablouri clinice sugestive pentru pitiriazis rozat Gibert [10, 11] și sindrom Gianotti-Crosti [12,13], precum cazurile a doi dintre pacienții noștri, au fost raportate în asociere cu infecția SARS-CoV-2. Considerăm că erupția cutanată întâlnită la pacientul M.V, prin aspectul clinic particular, evoluție și examinările paraclinice ar permite includerea SARS-CoV-2 între potențialii factori etiologici ai sindromului Gianotti Crosti. Ca atare, testarea pentru SARS-CoV-2 a pacienților cu erupții maculo-papulare ar trebui luată în considerare. Legătura dintre infecție și erupția cutanată se datorează probabil impactului pe care-l are noul agent viral asupra sistemului imunitar și a răspunsului acestuia. Erupțiile papulo-veziculare din COVID-19 se diferențiază de varicelă prin implicarea cu predilecție a trunchiului și absența pruritului [14].

Erupțiile acro-papulare sunt întâlnite în boli virale variate, mecanismele fiziopatologice

Discussions

The cutaneous manifestations associated with COVID-19 take on various appearances. The first report of COVID-19 associated skin lesions belongs to Recalcati [1]. Although cutaneous manifestations in COVID-19 have been described in a variety of studies, the pathophysiological mechanisms are still incompletely understood [2]. In addition, it is difficult to differentiate between skin lesions induced by SARS-CoV-2 and the reactions resulting from the administration of different drugs used as part the treatment plan. Most reactions reported in the literature have a self-limiting evolution [3].

4 main types of COVID-19 associated skin reactions have been proposed: acro-papular rash, exantematous, vascular and urticaria-like pattern [4].

Morbilliform and papulo-vesicular rash varicella-like may be associated with COVID-19. Maculo-papular rash accounted for 47% of skin manifestations in a study conducted by Galvan Casas et. al [5]. The lesions are located preferentially on the trunk and limbs, are generally associated with pruritus, and have clinical and histopathological similarities with the morbilliform rash found in other viral infections [4]. In addition, it appears that the onset of skin signs and symptoms is secondary to systemic ones [9]. Clinical pictures suggestive of pityriasis rosea Gibert [10, 11] and Gianotti-Crosti syndrome [12,13], like in the case of two of our patients, have been reported in association with SARS-CoV-2 infection. We consider that the rash presented by patient MV, would allow, based on its clinical aspect, evolution and laboratory data, the inclusion of SARS-CoV-2 among the potential etiological factors of Gianotti-Crosti syndrome. As such, testing for SARS-CoV-2 in patients with maculopapular rash should be considered. The link between the infection and the rash is probably due to the impact of the new viral agent on the immune system and the subsequent response. Papulo-vesicular eruptions in COVID-19 are different from chickenpox based on the predominant involvement of the trunk and the absence of pruritus [14].

Acro-papular eruptions are found in various viral diseases, the pathophysiological mecha-

presupunând existența complexelor imune circulante sau a unor reacții de hipersensibilitate întârziată. Precum în cazul unuia din pacienții noștri, acest aspect clinic poate fi asociat și COVID-19 [21], sugerând posibilitatea ca aceleași mecanisme să fie implicate și în cazul SARS-CoV-2.

Afectarea vasculară în COVID-19 poate prezenta răsunet la nivelul organului cutanat sub formă de leziuni degerătură-like (chilblain-like) și leziuni vaso-ocluzive, precum cele livedoide, purpurice și necrotice. Spre deosebire de leziunile degerătură-like, care apar preponderent la tineri și sunt relativ frecvente [5], leziunile vaso-ocluzive tind să apară mai frecvent la persoanele în vârstă [15] și sunt asociate cu pneumonii severe și mortalitate crescută [5].

COVID-19 este asociat în anumite cazuri cu apariția unui răspuns imun sau autoimun [16], cel mai probabil prin mimetism molecular [17]. Mimetismul molecular între antigenele virale și cele produse de trombocitele pacientului determină apariția unor reacții imune încrucișate, ducând la un clearance crescut al trombocitelor la acești pacienți [18]. Ca atare, purpura imună trombocitopenică poate reprezenta o manifestare cheie a trombocitopeniilor întâlnite la pacienții cu COVID-19. Vasculita vaselor mici reprezintă altă manifestare posibilă a COVID-19, evidențiată cel mai frecvent prin prezența bulelor hemoragice [19,20]. În acest caz, manifestările cutanate sunt rezultatul unei tromboze microvasculare.

Reacțiile urticariene, observate pentru prima dată de Recalcati, tind să apară simultan cu sau imediat după manifestările sistemice și să fie asociate cu formele medii de boală. Pruritul a fost prezent în majoritatea cazurilor [5]. În plus, leziunile urticariene asociate cu febră au fost raportate ca fiind semne timpurii ale COVID-19, în absența manifestărilor respiratorii, la 3 pacienți [6,7,8]. Izolarea pacienților cu urticarie și febră s-ar putea dovedi justificată, mai ales dacă există context epidemiologic pozitiv, pentru a preveni transmiterea SARS-CoV-2.

Effluvium telogen se întâlnește la pacienții în status post-COVID-19, de obicei între 2 și 3 luni după infecția activă. În cazul SARS-CoV-2, se pare că nivele crescute ale citokinelor inițiază effluvium telogen prin distrugerea matricii celulare [22].

nisms implying the existence of circulating immune complexes or delayed hypersensitivity reactions. As in the case of one of our patients, this clinical aspect may be associated with COVID-19 [21], suggesting the possibility that the same mechanisms may be involved in SARS-CoV-2 infection.

Vascular damage in COVID-19 may present on the skin as chilblain-like lesions and vaso-occlusive lesions, such as livedoid, purpuric, and necrotic lesions. Unlike chilblain-like lesions, which occur predominantly in young people and are relatively common [5], vaso-occlusive lesions tend to occur more frequently in the elderly [15] and are associated with severe pneumonia and increased mortality [5].

COVID-19 is associated in some cases with the development of an immune or autoimmune response [16], most likely through molecular mimicry [17]. Molecular similarity between viral antigens and those produced by the patients' platelets causes cross-immune reactions, leading to increased platelet clearance in these patients [18]. As such, thrombocytopenic immune purpura may be a key manifestation of thrombocytopenia found in patients with COVID-19. Small-vessel vasculitis is another possible manifestation of COVID-19, most often presenting with hemorrhagic bullae [19,20]. In this case, the skin lesions are the result of a microvascular thrombosis.

Urticarial reactions, first observed by Recalcati, tend to occur simultaneously with or immediately after systemic symptoms and are associated with moderate forms of the disease. Itching was present in most cases [5]. In addition, the association between urticaria and fever has been reported as an early sign of COVID-19, even without any respiratory symptoms, in 3 patients [6,7,8]. Isolation of patients with urticaria and fever may be warranted, especially if there is a positive epidemiological context, to prevent the transmission of SARS-CoV-2.

Effluvium telogen is found in patients usually 2 to 3 months after COVID-19. In the case of SARS-CoV-2, elevated cytokine levels appear to initiate telogen effluvium by destroying the cell matrix [22].

Actualmente, datele referitoare la asocierea dintre COVID-19 și leziunile de DA sunt reduse. Mecanismele fiziopatologice comune, care pot explica o legătură între eczema atopică și COVID-19, sunt următoarele : identificarea acelorași 14 gene up-regulate în DA și în COVID-19, identificarea unui locus comun pe cromozomul 14 pentru DA și COVID-19 și faptul, că, de multe ori, pacienții prezintă și rinită alergică, care presupune un răspuns aberant ce implică receptorii ACE2, aceiași receptori care sunt implicați și în COVID-19 [23]. În cazul prezentat, putem considera infecția cu SARS-CoV-2 ca factor trigger al dermatitei atopice, fie direct, fie, mai probabil, prin modificările induse la nivel imunitar.

Concluzii

Spectrul manifestărilor cutanate asociate COVID-19 este unul variat și încă necunoscut pe deplin. În contextul existenței formelor ușoare sau chiar asimptomatice, a reticenței anumitor pacienți față de declararea simptomelor specifice infecției, considerăm că prezența anumitor leziuni cutanate pot și trebuie să ridice suspiciunea infecției cu SARS-CoV-2 și să impună investigații suplimentare. Conturarea mai exactă a acestor manifestări asociate infecției cu SARS-CoV-2 ar permite deslușirea și o mai bună înțelegere a impactului pe care-l are această infecție asupra organismului uman. Investigarea statusului epidemiologic al pacienților și coroborarea cu manifestările cutanate sunt pași esențiali în abordarea pacientului dermatologic în context pandemic.

Bibliografie/Bibliography

1. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.1638.
2. Novak N, Peng W, Naegeli MC, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, skin and immunology - What do we know so far? *Allergy.* 2021;76(3):698-713. doi:10.1111/all.14498.
3. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):674-675. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.073.
4. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2499-2504. doi:10.1111/jdv.16774.
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 Jul;183(1):71-7.
6. van Damme C, Berlingin E, Saussez S, et al. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e300-e301. doi:10.1111/jdv.16523.

Currently, data on the association between COVID-19 and atopic dermatitis are limited. The common pathophysiological mechanisms that may explain a link between atopic eczema and COVID-19 are the following: identification of the same 14 up-regulated genes in atopic dermatitis and COVID-19; identification of a common locus on chromosome 14 for atopic dermatitis and COVID-19 and the fact that patients often have allergic rhinitis, which involves an aberrant response involving ACE2 receptors, the same receptors that are involved in COVID-19 [23]. In our case, we can consider SARS-CoV-2 infection a trigger for atopic dermatitis, either directly or, more likely, through immune-induced changes.

Conclusions

The spectrum of COVID-19 associated skin manifestations varies and is not completely known. Considering the existence of mild or even asymptomatic forms, the reluctance of some patients to declare specific symptoms of the infection, we believe that the presence of certain skin lesions can and should raise the suspicion of SARS-CoV-2 infection and requires further investigation. A more accurate outline of these manifestations associated with SARS-CoV-2 infection would allow a better understanding of the impact that this infection has on the human body. Investigating the epidemiological status of patients and corroborating it with cutaneous manifestations are essential steps in approaching the dermatological patient in a pandemic context.

7. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, et al. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020 Apr;6(6):498–9.
8. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul;13(7):e236981.
9. Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, et al. Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020 Apr;6(6):537–9.
10. Veraldi S, Romagnuolo M, Benzecry V. Pityriasis rosea-like eruption revealing COVID-19. *Australas J Dermatol.* 2021;62(2):e333–e334. doi:10.1111/ajd.13504.
11. 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.
12. Brin C, Sohler P, L'honneur AS, et al. An Isolated Peculiar Gianotti-Crosti Rash in the Course of a COVID-19 Episode. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(16): adv00276. Published 2020 Sep 30. doi:10.2340/00015555-3641.
13. Swali RN, Lee EB, Adams JL. Gianotti-crosti syndrome in the setting of recent coronavirus disease-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(3):629–631. doi:10.1111/pde.14518.
14. 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 Jul; 83(1): 280–5].
15. Colonna C, Genovese G, Monzani NA, et al. Outbreak of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020 ;83(3):965–969.
16. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021; 20 (4): 102792.
17. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res* 2020; 68 (5): 310-3.
18. Ashraf S, Alsharedi M. COVID-19 induced immune thrombocytopenic purpura: case report. *Stem Cell Investig.* 2021;8:14. Published 2021 Jul 9. doi:10.21037/sci-2020-060.
19. Gouveia PADC, Cipriano IC, de Melo MAZ, et al. Exuberant bullous vasculitis associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases.* 2021;23: e01047. doi: 10.1016/j.idcr. 2021.e01047.
20. Karimi Alavije M, Karbalaie Niya MH, et al. Cutaneous hemorrhagic bullae in a patient with COVID-19: A case report. *Med J Islam.Repub Iran.* 2021(1 Feb); 35:15.
21. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):e250–e251. doi:10.1111/jdv.16474.
22. Headington JT. Telogen effluvium. *New concepts and review Arch Dermatol.* 1993;129(3):356–363. doi: 10.1001/archderm.129.3.356.
23. Patrick MT, Zhang H, Wasikowski R, et al. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 ;147(3):857–869.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.006.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Alexandru Oanță
S.C Dermamed S.R.L Brașov,
e-mail: oanta_alexandru@yahoo.com

Correspondance addresses: Alexandru Oanță
S.C Dermamed S.R.L Brașov,
e-mail: oanta_alexandru@yahoo.com