

MANIFESTĂRI CUTANATE ASOCIATE VACCINĂRII ANTI-SARS-CoV2: O SERIE DE CAZURI

SKIN MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH ANTI-SARS-CoV2 VACCINATION: A CASE SERIES

OANA TIUCĂ*, **, ROXANA ILCUȘ*, RALUCA BULIGĂ*, LIUBA GARAGA*, ALEXANDRA PAȚA*, RALUCA NICULESCU***, ****, ROBERT TIUCĂ****, *****), MIRCEA AMBROS*, OVIDIU S. COTOI***, ****), SILVIU-HORIA MORARIU*, **

Rezumat

Introducere: Vaccinarea reprezintă principala metodă utilizată pentru prevenirea formelor severe și diminuarea mortalității asociate COVID-19. De mare interes sunt reacțiile cutanate posibil asociate vaccinării.

Cazuri clinice: Prin analiza datelor clinice și de laborator ale pacienților consultați în perioada mai 2021-ianuarie 2022, ne propunem să prezentăm o serie de manifestări cutanate posibil asociate vaccinării.

Concluzii: Relația causală directă între diferitele seruri imunizante și răspunsul organului cutanat este încă neclară, dar cunoașterea reacțiilor tegumentare posibil asociate vaccinării ar permite o mai bună evaluare a grupelor de risc și ca atare, elaborarea unor strategii terapeutice mai eficiente.

Cuvinte cheie: COVID-19, vaccin, pitiriazis rubra pilar.

Summary

Introduction: Vaccination is the main method used to prevent severe forms and reduce COVID-19 associated mortality. Of great interest are the skin reactions possibly associated with vaccination.

Clinical cases: By analyzing data from patients' charts who were evaluated between May 2021 and January 2022, we intend to present a case series of cutaneous manifestations possibly associated with anti-SARS-CoV2 vaccination.

Conclusions: The reactions associated with SARS-CoV-2 vaccination are currently a matter of interest. The direct causal relationship between various vaccines and skin response is still unclear. A proper recognition of possible skin manifestations associated with vaccination would allow a better assessment of risk groups and, as such, the development of more effective therapeutic strategies.

Keywords: COVID-19, vaccine, pityriasis rubra pilar.

Intrat în redacție: 23.02.2022

Acceptat: 11.03.2022

Received: 23.02.2022

Accepted: 11.03.2022

* Clinica Dermatovenerologie, SCJ Mureș.

Dermatovenerology Clinic, SCJ Mureș.

** UMFST „G.E. Palade” Târgu-Mureș, Disciplina de Dermatologie.

UMFST „G.E. Palade” Târgu-Mureș, Discipline of Dermatology.

*** Serviciul de Anatomie Patologică, SCJ Mureș.

Pathological Anatomy Service, SCJ Mureș.

**** UMFST „G.E. Palade” Târgu-Mureș, Disciplina de Fiziopatologie.

UMFST „G.E. Palade” Târgu-Mureș, Discipline of Pathophysiology.

***** Compartiment Endocrinologie, SCJ Mureș.

Endocrinology Department, SCJ Mureș.

***** UMFST „G.E. Palade” Târgu-Mureș, Disciplina de Endocrinologie.

UMFST „G.E. Palade” Târgu-Mureș, Discipline of Endocrinology.

Introducere

Vaccinarea reprezintă principala metodă utilizată pentru prevenirea formelor severe și diminuarea mortalității asociate COVID-19. La momentul de față, în Uniunea Europeană sunt aprobate spre utilizare 5 vaccinuri, având la bază mecanisme diferite de acțiune: ARN-mesager (Pfizer-BioNTech și Moderna), vector viral (AstraZeneca și Johnson&Johnson), respectiv proteine recombinante (Novavax) [1]. O dată cu utilizarea acestora pe scară largă pentru imunizarea populației, o atenție deosebită a fost acordată identificării posibilelor legături cauzale între administrarea serurilor imunizante și reacțiile postvaccinale. De mare interes sunt reacțiile cutanate posibil asociate vaccinării. Cu toate că reacția cauzală directă între administrarea diferitelor seruri și apariția leziunilor cutanate este una dificil de stabilit, o mai bună caracterizare a acestora se dovedește a fi utilă pentru activitatea clinică.

Cazuri clinice

Prin analiza datelor clinice și de laborator ale pacienților consultați în perioada mai 2021-ianuarie 2022, ne propunem să prezentăm o serie de manifestări cutanate posibil asociate vaccinării.

Caz clinic 1. Pacientă AP în vârstă de 37 de ani, din mediul urban, fără antecedente patologice declarate se adresează clinicii prezentând la o zi după administrarea celei de-a doua doze din vaccinul BNT163b2 (Pfizer-BioNTech) o placă eritemato-edematoasă bine delimitată, de aproximativ 5x4cm [Fig.1] localizată pe fața externă a brațului drept, cu tendință de extindere în suprafață pe parcursul următoarelor două zile și însoțită de durere locală și febră (38.2°C). Pe baza anamnezei și aspectului lezional se stabilește diagnosticul de reacție locală la locul vaccinării. Se instituie tratament cu acetaminofen 500 mg 1/zi, aplicare de apă termală și metilprednisolon aceponat (Advantan) cremă de 2 ori/zi. Evoluția a fost favorabilă, cu remitere completă în 5 zile [Fig.2]

Caz clinic 2. Pacientă MM în vârstă de 48 de ani, din mediul urban, cunoscută cu epilepsie sub tratament cronic cu Levetiracetam, se prezintă în serviciul de urgență pentru apariția la 9 zile de la

Introduction

Vaccination represents the main method used to decrease the severity of cases and the mortality associated with COVID-19 pandemic. Currently, in the European Union (EU) five vaccines are approved. They are developed on different action mechanisms: messenger RNA (mRNA, Pfizer-BioNTech and Moderna), viral vector (AstraZeneca and Johnson & Johnson), respectively recombinant proteins (Novavax) [1]. With their use on a large scale for the immunization of the population, a special attention was given to the identification of a potential link between their administration and post-vaccination reactions. Nowadays, cutaneous manifestations associated with the use of vaccines is of great interest. However, the exact causal relationship between the administration of different vaccines and the appearance of cutaneous lesions is difficult to establish. Therefore, a better characterization and understanding of such cutaneous findings proves to be useful for the daily practice.

Clinical cases

By analyzing data from patients' charts who were evaluated between May 2021 and January 2022, we intend to present a case series of cutaneous manifestations possibly associated with anti-SARS-CoV2 vaccination.

Clinical case 1. Patient PA, a 37-year-old female patient from the urban area, without any significant medical history, presented on the outer part of the right arm with a well-defined erythematous and edematous plaque which appeared one day after the administration of the second dose of BNT163b2 (Pfizer-BioNTech). The lesion measured approximately 5x4cm in size [Fig.1], was accompanied by local pain and fever (38.2°C) and extended over the course of the next two days. Based on the anamnesis and skin examination, the diagnosis of cutaneous reaction at the vaccination site is established. Treatment with acetaminophen 500 mg once a day, methylprednisolone aceponate (Advantan) cream twice a day and thermal water sprayings was started. Patients' evolution was favorable, with complete remission in 5 days [Fig.2]



Figura 1 și 2. Reacție locală la locul injectării: înainte, respectiv după tratament.
Figure 1 and 2. Local reaction on vaccination site: before and after treatment.

efectuarea celei de-a doua doze a vaccinului BNT163b2 (Pfizer-BioNTech) a unei erupții cutanate constituită din noduli și plăci eritemato-edematoase bine delimitate. Leziunile erau dureroase, sensibile la palpare și prezentau tendință la confluență, fiind localizate pe zonele fotoexpușe, la nivelul trunchiului antero-posterior, scalpului și la nivelul frunții, pe liziera pielii păroase [Fig.3, Fig.4, Fig.5]. Nu au fost identificate leziuni la nivelul mucoaselor. Pacienta a prezentat și două episoade febrile, ultimul în ziua internării (38.4°C). Neagă administrarea altor vaccinuri sau introducerea unor noi medicamente în ultimele 6 luni. Analizele de laborator evidențiază sindrom inflamator (VSH 20 mm/h, VN: 0-12 mm/h; PCR 12.57, VN: 0-5 mg/L) și leucocitoză cu neutrofilie (15740/mm³ Leucocite, 83.3% neutrofile). Nu se identifică focare infecțioase. Pe baza aspectului clinic și evolutiv se ridică suspiciunea de sindrom Sweet verosimil asociat vaccinării anti-SARS-CoV2. Se instituie tratament sistemic cu hidrocortizon hemisuccinat 100 mg/zi, ceftriaxon 1g 2x1/zi, levocetirizina 5 mg 2x1/zi și local cu metilprednisolon aceponat emulsie cutanată 2x1 aplicări/zi. Evoluția a fost favorabilă, cu remi-

Clinical case 2. Patient MM, a 48-year-old female patient from the urban area, suffering from epilepsy controlled with Levetiracetam treatment, presented to the emergency unit 9 days after the second dose of BNT163b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) with a rash consisting of well-defined nodules and erythematous-edematous plaques. The lesions were tender and painful, and were located on sun exposed areas, on the neckline, scalp, and forehead [Fig.3, Fig.4, Fig.5]. No mucosal lesions were identified. The patient also presented two fever episodes, the last one on the day of admission (38.4°C). The patient denies the use of any other drugs and taking other vaccines. Laboratory tests revealed an inflammatory syndrome (ESR 20 mm/h, NV: 0-12 mm/h; PCR 12.57, NV: 0-5 mg/L) and leukocytosis with neutrophilia (15740/mm³ leukocytes, 83.3% neutrophils). No infectious sources have been identified. Considering the aspect and the evolution of the lesions, the suspicion of anti-SARS-CoV2 vaccination associated Sweet syndrome has been raised. Systemic treatment with hydrocortisone hemisuccinate 100 mg/day, ceftriaxone 1g 2x1/day, levocetirizine 5 mg 2x1/day and topical



Figura 3. Noduli și plăci eritemato-edematoase cu localizare pe trunchiul anterior, posterior, liziera păroasă.

Figure 3. Erythematous-edematous nodules and plaques located on the neckline, anterior and posterior trunk and near the hair.



Figura 4. Noduli și plăci eritemato-edematoase cu localizare pe trunchiul anterior, posterior, liziera păroasă.

Figure 4. Erythematous-edematous nodules and plaques located on the neckline, anterior and posterior trunk and near the hair.



Figura 5. Noduli și plăci eritemato-edematoase cu localizare pe trunchiul anterior, posterior, liziera păroasă.

Figure 5. Erythematous-edematous nodules and plaques located on the neckline, anterior and posterior trunk and near the hair.

terea completă a simptomelor și cvasi-completă a leziunilor cutanate în 5 zile de la inițierea tratamentului.

Caz clinic 3. Pacient HM, de sex masculin, în vârstă de 57 de ani, din mediul urban, cu obezitate grad 1, dezvoltă la 135 de zile de la administrarea celei de-a doua doze de vaccin BNT163b2 (Pfizer-BioNTech), o echimoză sensi-

treatment with methylprednisolone aceponate emulsion twice a day was started. The evolution was favorable, with complete remission of the associated symptoms and quasi-complete of the cutaneous lesions within 5 days.

Clinical case 3. Patient HM, a 57-year-old male patient from the urban area, with grade 1 obesity developed 135 days after the admi-

bilă la palpare, măsurând 8x4 cm și localizată la nivelul flancului abdominal drept [Fig. 6]. Din antecedentele personale reținem rinită atopică, dermatită atopică, fără alte episoade de sângerări sau echimoze în antecedente. Pacientul neagă istoric de traumatism major și nu a folosit tratamente anticoagulante sau antiagregante plachetare anterior apariției leziunilor cutanate. Nu se efectuează examinări paraclinice, pacientul refuzând recoltarea de sânge. Se recomandă aplicarea locală zilnică de condroitin polisulfat cremă (Hirudoid) cu evoluție favorabilă și remisia completă a leziunii la 14 zile de la apariție. Urmărirea pe parcursul a 10 luni nu a evidențiat alte manifestări, cu excepția unei dureri ușoare și remanente la locul vaccinării, pe parcursul câtorva luni, și a unor episoade de cefalee inexplicabile care cedau la antiinflamatoare nesteroidiene. Menționăm că localizarea echimozei a impus diagnostic diferențial cu semnul Cullen, respectiv echimoze atraumatice periombilicale întâlnite în ruptura aortică și pancreatită.

Caz clinic 4. Pacient MS, de sex masculin, în vârstă de 67 de ani, din mediul rural, dezvoltă la 2 luni după efectuarea rapelului BNT163b2 (Pfizer-BioNTech) leziuni purpurice, de forma neregulată, cu diametru de maxim 4 cm la nivelul membrului superioare [Fig.7]. Pacientul neagă



Figura 6. Hematom localizat la nivel abdominal drept.
Figure 6. Ecchymosis located on the right abdominal flank.

nistration of the second dose of BNT163b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) a tender ecchymosis, measuring 8x4 cm and located on the right abdominal flank [Fig. 6]. Patient's history is positive for atopic rhinitis and dermatitis, without other episodes of bleeding or bruising. The patient denies any history of major trauma and has not used anticoagulant or antiplatelet therapy prior to the appearance of the cutaneous lesions. No laboratory tests were performed, due to patient's refusal. Topical treatment with chondroitin polysulfate cream (Hirudoid) once a day was started, with favorable evolution and complete remission of the lesion in 14 days. The 10-month follow-up showed no other manifestations, except for a mild and persistent pain on the vaccination site for several months and unexplained episodes of headache which responded to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Due to the localisation of the lesions the differential diagnosis was performed with Cullen's sign and periumbilical atraumatic ecchymoses encountered in aortic rupture and pancreatitis.

Clinical case 4. Patient MS, a 67-year-old male patient from the rural area, developed 2 months after the administration of the second dose of BNT163b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) purpuric lesions, of irregular shape, measuring a



Figura 7. Leziuni purpurice localizate la nivelul membrului superior stâng.
Figure 7. Purpuric lesions located on the left upper limb.

traumatisme în antecedente sau administrare de preparate cortizonice. Nu se decelează anomalii numerice ale trombocitelor ($303000/\text{mm}^3$) și ale indicilor de coagulare (INR=1.03, PT=11.2 secunde). Pe baza aspectului clinic și evolutiv, se stabilește diagnosticul de purpură verosimil indusă de vaccinarea anti-SARS-CoV-2, cu rezoluția leziunilor cutanate în aproximativ o lună fără tratament local și sistemic.

Caz clinic 5. Pacient HR, de sex feminin, în vârstă de 78 de ani, din mediul rural dezvoltă la o săptămână după efectuarea celei de-a doua doze a vaccinului BNT163b2 (Pfizer-BioNTech) o erupție cutanată pruriginoasă alcătuită din papule, plăci și placarde cu tendință la confluaire și descuamare cu scuame fine, furfuracee, ușor detașabile, dispuse la nivelul trunchiului anterior și posterior, abdominal, membrelor superioare și inferioare și la nivelul scalpului [Fig. 8, Fig. 9], cu evoluție cranio-caudală. La nivelul regiunii delto-idiene drepte, pe locul vaccinării se evidențiază o placă eritematoasă de formă rotundă, bine

maximum diameter of 4 cm and located on the upper limbs [Fig.7]. The patient denies any history of trauma or administration of steroids. Platelet number was normal ($303000 / \text{mm}^3$), as well as the value of coagulation indices (INR = 1.03, PT = 11.2 seconds). Based on the clinical aspect, the diagnosis of purpura likely induced by anti-SARS-CoV-2 vaccination was established. A complete resolution of cutaneous lesions was noted in approximately one month without any kind of local and systemic treatment.

Clinical case 5. Patient HR, a 78-year-old female patient from the rural area, developed one week after the second dose of BNT163b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) a pruritic rash consisting of papules, plaques and plaquards with a tendency towards confluence and desquamation with fine, easily removable furfuraceous scales, located on the anterior and posterior trunk, abdomen, upper and lower limbs and on the scalp [Fig. 8, Fig. 9]. The lesions presented a cranio-caudal evolution. In the deltoid region, at the site of vaccination, a



Figura 8. Papule, plăci și placarde eritematoase evidente la nivelul trunchiului anterior și posterior, abdominal și la nivelul membrelor superioare. Descuamare cutanată.

Figure 8. Erythematous papules, plaques and plaquards located on the trunk, abdomen and upper limbs. Cutaneous desquamation.



Figura 9. Papule, plăci și placarde eritematoase evidente la nivelul trunchiului anterior și posterior, abdominal și la nivelul membrelor superioare. Descuamare cutanată.

Figure 9. Erythematous papules, plaques and plaquards located on the trunk, abdomen and upper limbs. Cutaneous desquamation.

delimitată [Fig.10]. Pacienta neagă administrarea în ultimele două săptămâni a vreunui medicament. Analizele de laborator indică sindrom inflamator (PCR 24.54 mg/dl) și eozinofilie (8.5%) și nu identifică alți factori infecțioși. Examenul dermatoscopic evidențiază eritem difuz, pe alocuri de culoare portocalie, insule de tegument indemn, dopuri foliculare keratozice de culoare albă, vase dilatate punctiforme și reticulare și scuame albe dispuse difuz [Fig. 11, Fig. 12]. Se instituie tratament sistemic cu metilprednison i.v 125 mg/zi, levocetirizina 5 mg 2x1/zi și local cu unguent hidrocortizon 2x1 aplicări/zi, cu evoluție favorabilă și rezoluția leziunilor în aproximativ 30 de zile. Se efectuează biopsie cutanată de la nivelul plăcii eritematoase deltoidiene drepte, respectiv de la nivelul unei papule foliculare hiperkeratozice. Examenul histopatologic confirmă diagnosticul de pitiriazis rubra pilar (PRP) [Fig.13, Fig.14], verosimil indus de vaccinarea anti-SARS-CoV-2.



Figura 10. Placă eritematoasă de formă rotundă, bine delimitată, localizată la nivelul locului vaccinării.
Figure 10. Round, well-defined erythematous plaque located at the injection site.

well-defined round shape erythematous plaque is identified [Fig.10]. The patient denies taking any drugs in the last two weeks. Laboratory tests indicate an inflammatory syndrome (PCR 24.54 mg/dl) and eosinophilia (8.5%) and do not identify other infectious factors. Dermoscopy examination reveals diffuse erythema, sometimes orange in color, small-sized areas of apparently normally looking skin, white keratotic follicular plugs, dilated dotted and reticular vessels, and white scales with a diffuse disposition.[Fig. 11, Fig. 12]. The patient was started on systemic treatment with intravenous methylprednisone 125 mg/day, levocetirizine 5 mg 2x1/day and topical treatment with hydrocortisone ointment twice a day, with favorable evolution and resolution of the lesions in about 30 days. Skin biopsy was performed from the right deltoid erythematous plaque and from a hyperkeratotic follicular papule. Histopathological examination confirmed the diagnosis of pityriasis rubra pilar

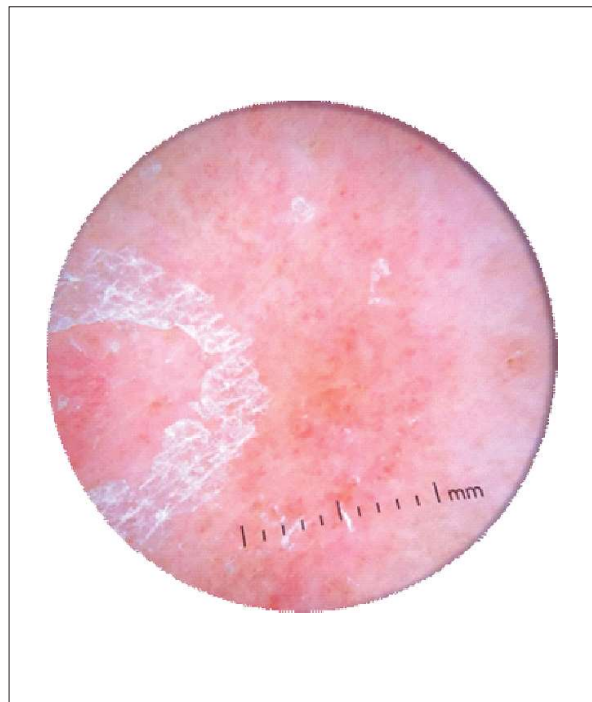


Figura 11. Eritem difuz de culoare portocalie, insule de tegument indemn, dopuri foliculare keratozice de culoare albă, inel keratozic, vase dilatate punctiforme și reticulare, scuame albe
Figure 11. Diffuse orange erythema, follicular keratotic plugs, keratotic ring, dilated dotted and reticular vessels, white scales.

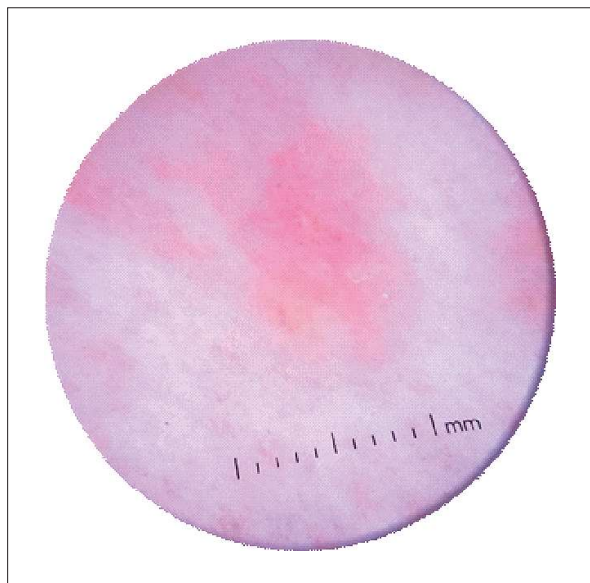


Figura 12. Dopuri foliculare keratozice de culoare alb-gălbuie, halou eritematos cu vase punctiforme.
Figure 12. Yellowish-white keratotic follicular plugs, erythematous halo with dotted vessels.

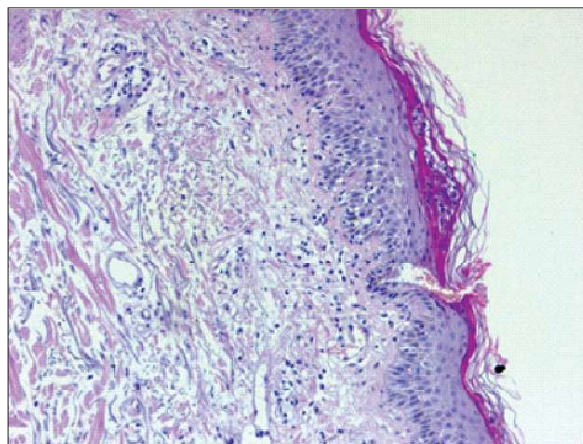


Figura 13. Aspecte histopatologice.
Figure 13. Histopathological examination.

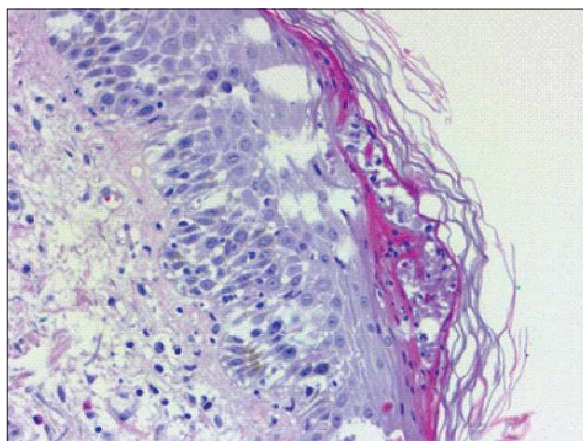


Figura 14. Aspecte histopatologice.
Figure 14. Histopathological examination.

Caz clinic 6. Pacient MD, sex masculin, în vârstă de 16 ani, din mediul urban, cu antecedente de kiperkeratoza foliculară [Fig.15], formă ușoară, dezvoltă la 10 zile de la administrarea celei de a doua doze de vaccin BNT163b2 (Pfizer-BioNTech), o eczemă atopică (AD) sub forma unui placard eritemato-scuamos, de 14x8 cm, cu margini rău delimitate și prurit intens pe fața externă a membrului superior

(PRP) [Fig.13, Fig.14], most likely induced by anti-SARS-CoV-2 vaccination.

Clinical case 6. Patient MD, a 16-year-old male patient from the urban area, with mild follicular kiperkeratosis history [Fig.15] develops ten days after the administration of the second dose of BNT163b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) an atopic eczema (AD) located on the left arm. The skin rash presented as an erythematous-



Figura 15. Keratoza foliculară.
Figure 15. Follicular keratosis.



Figura 16. Aspect de eczemă atopică.
Figure 16. Atopic eczema.

Figura 17. Aspect de eczemă atopică.
Figure 17. Atopic eczema.



stâng [Fig.16, Fig.17]. Se instituie tratament local cu metilprednisolon aceponat cremă (Advantan) 2x1 aplicări/zi timp 5 zile, gel de spălare hidratant (Cerave Hydrating Cleanser) și hidratare cutanată (Cerave balsam). Leziunile și pruritul au răspuns favorabil, cu retrocedarea semnelor și simptomelor la controlul de 14 zile.

squamous plaquard, measuring 14x8 cm, with ill-defined margins and intense itch [Fig.16, Fig.17]. Local treatment with methylprednisolone aceponate cream (Advantan) two applications a day for 5 days, hydrating cleansing gel (Cerave Hydrating Cleanser) and moisturizer (Cerave balm) was started on the patient. The lesions and the itch resolved until the two-weeks check-up.

Discuții

De la aprobarea primului vaccin împotriva SARS-CoV-2 (PfizerBioNTech) și ulterior a celorlalte, de o semnificație aparte pentru practica medicului dermatolog se dovedesc a fi reacțiile cutanate post-vaccinale. Manifestările cutanate asociate vaccinării anti-SARS-CoV-2 pot fi clasificate în reacții de novo și în exacerbarea unor patologii cutanate preexistente. Variaza de la reacții locale întârziate până la erupții pitiriazis rozat-like sau determinate de reactivarea virusului varicelo-zosterian [2]. Legătura erupției cutanate cu administrarea vaccinului poate fi susținută de elemente precum: relație temporală sau topografică cu administrarea vaccinului, lipsa unui alt factor trigger asociat, sau, în anumite cazuri, de recurența leziunilor cutanate o dată cu administrarea dozelor booster..

Reacția locală întârziată, definită ca și o placă eritemato-edematoasă la locul injectării la cel puțin 2 zile de la administrarea vaccinului, este reacția post-vaccinală cel mai frecventă. Reacțiile întârziate apărute după rapel au fost mai ușoare comparativ cu cele apărute după prima doză [2]. Erupții maculo-papulare și exanteme morbiliforme au fost descrise în special după vaccinuri pe baza de ARN-mesager. Atât vaccinurile pe baza de ARN-mesager, cât și cele pe baza de vector viral pot induce diferite tipuri de vasculită cutanată, în special începând cu doza 2 [3, 4]. Cu toate acestea, dauna vasculară a fost mai frecvent descrisă secundar administrării vaccinurilor pe bază de ARN-mesager [5]. Purpura imună trombocitopenică reprezintă o reacție adversă redutabilă atât a vaccinurilor pe bază de ARN mesager, cât și a celor pe bază de vector viral [6, 7,8,9], astfel încât orice pacient cu leziuni cutanate de tipul echimoze, sufuziuni, purpura și cu istoric de vaccinare ar trebui investigat paraclinic.

Sindromul Sweet, deși rareori întâlnit, a fost descris în asociere cu vaccinurile anti SARS-CoV-2, în special cu cele dezvoltate pe bază de ARN-mesager. Cu excepția unui caz [10] în care pacientul a prezentat și encefalită acută și mioclonii secundar administrării vaccinului, celelalte cazuri raportate până la momentul de față au răspuns favorabil la terapia instituită cu preparate cortizonice și antipiretice [11,12,13], la fel cum a fost și cazul pacientei noastre.

Discussions

Since the approval of the first vaccine against SARS-CoV-2 (PfizerBioNTech) and later of the others, reports on post-vaccination cutaneous reactions have proved to be of particular significance for the practice of the dermatologist. Skin manifestations associated with anti-SARS-CoV-2 vaccination can be classified into de novo reactions and the aggravation of preexisting dermatoses. They range from delayed local reactions to pityriasis rosea Gilbert-like and even the reactivation of varicella-zoster virus [2]. The link between the rash and the administration of the vaccine may be supported by elements such as: chronological or topographical relationship with the administration of the vaccine, the absence of another associated triggering factor, or, in some cases, the recurrence of skin lesions following the administration of the booster doses.

Delayed cutaneous reaction, defined as an erythematous-edematous plaque at the injection site at least 2 days after vaccine administration, is most commonly encountered. Reactions after booster doses were milder compared to those after the first dose [2]. Maculo-papular and morbiliform rashes have been described especially after mRNA-based vaccines. Both mRNA and viral vector vaccines can induce different types of cutaneous vasculitis, especially starting with the second dose [3,4]. However, vascular damage has been more commonly described secondary to the administration of mRNA-based vaccines [5]. Thrombocytopenic immune purpura is an uncommon and severe adverse reaction of both mRNA and viral vector-based vaccines [6, 7,8,9]. Therefore, any patient with skin lesions such as ecchymosis, purpura and with vaccination history should be investigated in this direction.

Sweet Syndrome, although rarely encountered, has been described in association with anti-SARS-CoV-2 vaccines, especially those developed on mRNA mechanism. Except for one case [10] in which the patient also developed acute encephalitis and myoclonus secondary to the administration of the vaccine, the other cases up to now have favorably responded to treatment with steroids and antipyretics [11,12,13], such in the case of our patient.

Datele privitoare la manifestările atopice secundare administrării vaccinurilor anti-SARS-CoV-2 sunt actualmente reduse. Mecanismul apariției leziunilor de AD post-vaccinal este incomplet elucidat. Cu toate că rolul Th1 în răspunsul la vaccinare a fost investigat, informații referitoare la Th2 nu au fost publicate până la momentul de față [14]. Mai mult, cu toate că au fost descrise reacții de tip eczematous la un interval de timp variabil de la administrarea serurilor imunizante, acestea sunt ușor controlabile prin terapie topică cu dermatocorticoizi, iar stabilirea unei relații directe între apariția leziunilor de AD și administrarea vaccinală este una dificilă.

Reacții de tip PRP asociate vaccinării au fost descrise anterior în legătură cu vaccinarea antigripală sau antidifterică [15-18]. Referitor la legătura dintre vaccinarea anti-SARS-CoV-2 și apariția PRP, informațiile existente sunt reduse și se bazează pe experiențe obținute în urma raportării unor cazuri sporadice, discutând ca atare despre o posibilă reacție puțin frecventă asociată vaccinării. Interesant referitor la cazurile confirmate histopatologic și publicate ca și PRP până la momentul actual este faptul că în câteva dintre ele pacienții au prezentat erupție cutanată tipică, de culoare portocalie și care asociază keratodermie, ce a fost responsabilă la administrarea sistemică a retinoizilor [19,20,21], pe când alte cazuri, așa cum este și cel al pacientei noastre, au îmbrăcat un aspect eczematous, eritemato-papulos, cu insule de tegument indemn și descuamare fină și au răspuns la tratamentul topic și sistemic cu corticosteroizi [13,22].

Concluzii

Reacțiile asociate vaccinării anti-SARS-CoV-2 reprezintă un subiect de interes la momentul de față. Relația causală directă între diferitele seruri imunizante și răspunsul organului cutanat este încă neclară, dar cunoașterea reacțiilor tegumentare posibil asociate vaccinării ar permite o mai bună evaluare a grupelor de risc și ca atare, elaborarea unor strategii terapeutice mai eficiente.

Information regarding atopic manifestations secondary to SARS-CoV-2 vaccines are currently sparse. The mechanism of post-vaccination AD lesions is incompletely elucidated. Although the role of Th1 in the response to vaccines has been investigated, information on Th2 has not been published until now [14]. Furthermore, although eczematous reactions have been reported at a variable time after immunization, they are easily controllable by topical steroid therapy, and the establishment of a direct relationship between AD lesions and vaccine administration is a difficult one.

Vaccine-associated PRP reactions have been previously described in association with influenza or diphtheria vaccination [15-18]. Regarding the link between SARS-CoV-2 vaccination and the occurrence of PRP, the existing information is limited and mainly based on information gained from sporadic case reports. Thus, we can discuss about an uncommon reaction associated with vaccination. What is interesting about histopathologically confirmed cases and published as PRP until now is the fact that in some of them the patients presented with a typical orange rash associated with keratoderma, which were responsive to systemic retinoids [19,20,21], while in other cases, such as ours, the patients presented with eczematous, erythematous-papular lesions intertwined with spared skin and fine exfoliation that responded to topical and systemic steroid treatment [13, 22].

Conclusions

The reactions associated with SARS-CoV-2 vaccination are currently a matter of interest. The direct causal relationship between various vaccines and skin response is still unclear. A proper recognition of possible skin manifestations associated with vaccination would allow a better assessment of risk groups and, as such, the development of more effective therapeutic strategies.

Bibliografie / Bibliography

1. https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en
2. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;85(1): 46–55
3. Mücke, V.T., Knop, V., Mücke, M.M. et al. First description of immune complex vasculitis after COVID-19 vaccination with BNT162b2: a case report. *BMC Infect Dis* 21, 958 (2021).
4. Dicks AB, Gray BH. Images in Vascular Medicine: Leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine booster. *Vascular Medicine*. November 2021. doi:10.1177/1358863X211055507
5. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, et al. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med*. 2021;10(22):5344. Published 2021 Nov 16. doi:10.3390/jcm10225344
6. David P, Dotan A, Mahroum N, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Triggered by COVID-19 Infection and Vaccination. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(6):378-380.
7. Malayala SV, Mohan G, Vasireddy D, et al. Purpuric Rash and Thrombocytopenia After the mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 Vaccine. *Cureus*. 2021;13(3):e14099. Published 2021 Mar 25. doi:10.7759/cureus.14099
8. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021;96(5):534-537. doi:10.1002/ajh.26132
9. Candelli M, Rossi E, Valletta F, et al. Immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine. *Br J Haematol*. 2021;194(3):547-549. doi:10.1111/bjh.17508
10. Torrealba-Acosta, G.; Martin, J.C.; Huttenbach, Y., et al. Acute encephalitis, myoclonus and Sweet syndrome after mRNA-1273 vaccine. *BMJ Case Rep*. 2021, 14, e243173.
11. Darrigade AS, Théophile H, Sanchez-Pena P, et al. Sweet syndrome induced by SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech mRNA vaccine. *Allergy*. 2021;76(10):3194-3196. doi:10.1111/all.14981
12. Kinariwalla N, London AO, Soliman YS, et al. A case of generalized Sweet syndrome with vasculitis triggered by recent COVID-19 vaccination. *JAAD Case Rep*. 2022;19:64-67. doi:10.1016/j.jidcr.2021.11.010
13. Sechi A, Pierobon E, Pezzolo E, et al. Abrupt onset of Sweet syndrome, pityriasis rubra pilaris, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and erythema multiforme: unravelling a possible common trigger, the COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(2):437-440. doi:10.1111/ced.14970
14. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T(H)1 T cell responses. *Nature* 2020; 586: 594–599
15. Naciri Bennani B, Cheikh Rouhou H, Waton J et al. Pityriasis rubra pilaris after vaccination. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 753–756.
16. MohamedM, Belhadjali H, Hammedi F, et al. Pityriasis rubra pilaris occurring after vaccination with diphtheria-pertussis-tetanus and oral poliovirus vaccines. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81: 618–620.
17. Musette P, Senet P, Verola ODL. A case of pityriasis rubra pilaris induced by DTPolio Vaccination. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: S226.
18. Bitbol-Duneton V, Mikita M, Lebas D, et al. Pityriasis rubra pilaris triggered by Tetragrip_ vaccine. *Ann Dermatol Venerol* 2006; 133: S280–S281
19. Lladó I, Butrón B, Sampedro-Ruiz R, et al. Pityriasis rubra pilaris after Vaxzevria® COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):e833-e835. doi:10.1111/jdv.17542
20. Hunjan MK, Roberts C, Karim S, et al. Pityriasis rubra pilaris-like eruption following administration of the BNT163b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(1):188-190. doi:10.1111/ced.14878
21. Criado PR, Ianhez M, Rocha PS, et al. Pityriasis rubra pilaris (type I) following ChAdOx1 COVID-19 vaccine: A report of two cases with successful treatment with oral isotretinoin [published online ahead of print, 2022 Mar 12]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;10.1111/jdv.18055. doi:10.1111/jdv.18055
22. Sahni, M.K.; Roy, K.; Asati, D.P., et al. An old entity, a new trigger: Post COVID-19 vaccine Pityriasis rubra pilaris. *Int. J. Risk Saf. Med*. 2021, 1–4, preprint.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Roxana Ilcuș
Clinica Dermatovenerologie Târgu Mureș, SCJ Mureș,
e-mail: roximed2005@yahoo.com.

Correspondance address: Roxana Ilcuș
Dermatovenerology Clinic, SCJ Mureș.
e-mail: roximed2005@yahoo.com.