

KOŽNE SPREMEMBE PRI BOLNIKI S COVIDOM-19 – PREGLED LITERATURE

CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19 – LITERATURE REVIEW

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Svjetlana Ponorac, dr. med.,
specialistka dermatovenerologije ^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Dermatovenerološka klinika
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: svjetlana.ponorac@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Okužba z novim koronavirusom (SARS-CoV-2) je lahko asimptomatska, vendar pogosteje poteka s povišano telesno temperaturo, s kašljem, z utrujenostjo, s težkim dihanjem in z bolečinami v mišicah (1). Od razglasitve epi-

POVZETEK

Po razglasitvi epidemije covid-19 so se v literaturi pojavile številne objave tudi o prizadetosti kože pri bolnikih z okužbo z novim koronavirusom SARS-CoV-2. Opisane kožne spremembe so zelo raznolike in jih v večini primerov lahko razvrstimo v pet skupin: psevdoozeblne, makulopapulozne, urtikarielne, vezikularne in vazookluzivne spremembe. Prizadete so lahko tudi sluznice, predvsem pri otrocih z multisistemskim vnetnim sindromom (MIS-C). Neposredna povezanost kožnih sprememb z okužbo s SARS-CoV-2 trenutno ni zanesljivo potrjena. Težji potek bolezni je povezan z livedoidnimi kožnimi spremembami, ki lahko napovedujejo sistemske zaplete koagulopatije covid-19. Pogostejši pregled kože in sluznic bolnikov s covidom-19 ter dodatne raziskave so potrebni za dokončno opredelitev prizadetosti kože ob okužbi s SARS-CoV-2 in njeni epidemiološki ter prognostični vlogi. V prispevku so predstavljene v literaturi opisane kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 in njihova povezanost z okužbo SARS-CoV-2.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, koža, psevdoozeblne, koagulopatija, multisistemski vnetni sindrom pri otrocih

ABSTRACT

Since the declaration of covid-19 epidemic numerous publications reported also cutaneous manifestations in patients with covid-19. Their clinical presentation is very heterogenous, however majority of cases can be classified into one of the five main patterns: pseudo-chilblain, maculopapular, urticarial, vesicular and vasoocclusive lesions. Mucous membranes can also be affected, especially in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). At the moment, skin involvement cannot be directly linked to SARS-CoV-2 infection. Livedoid skin lesions seem to be most strongly associated with a severe clinical course and may be predictive of systemic complications of covid-19 coagulopathy. Frequent muco-cutaneous assessments of these patients and additional studies are crucial to elucidate cutaneous involvement in patients with covid-19, as well as its' potential epidemiological and prognostic value. Aim of this paper is to present derma-

tologic findings reported in patients with covid-19 and evaluate their association with SARS-CoV-2 infection.

KEY WORDS:

covid-19, skin, pseudo-chilblain, coagulopathy, multisystem inflammatory syndrome in children

ALI STE VEDELI?

- Da se pri bolnikih s covidom-19 lahko pojavljajo zelo raznolike kožne spremembe;
- da so lahko prizadete tudi sluznice, predvsem pri otrocih z multisistemskim vnetnim sindromom;
- da trenutno ni zanesljivih dokazov o neposredni vzročni povezanosti kožnih sprememb z okužbo s SARS-CoV-2?

demije marca 2020 so sledila številna poročila tudi o prizadetosti kože pri bolnikih s covidom-19. Večina objav prihaja iz Evrope in ZDA ter temelji na manjših študijah in posameznih kliničnih primerih. Največja študija je bila izvedena v Španiji, kjer so Galván Casas in sod. pri 375 bolnikih s sumom ali potrjeno okužbo s covidom-19 (kot jo je marca 2020 definiral Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni) klasificirali kožne spremembe v pet morfoloških skupin (2). Poročila dermatologov o porastu števila

primerov ozeblin (pernio) med epidemijo covid-19 so bila deležna največ pozornosti in so prek družbenih omrežij zelo hitro pridobila ime »covid toes«. V širši strokovni javnosti so se pojavili dvomi o njihovi neposredni povezanosti z okužbo covid-19, obliki imunskega odziva ali celo o naključni najdbi. Kožni izpuščaji so pogosti pri virusnih okužbah in imajo lahko zelo raznoliko klinično sliko, zato je za njihovo opredelitev posvet z dermatologom ključnega pomena. Žal sta pri kritično bolnih bolnikih pregled kože in posvet z dermatologom nemalokrat zapostavljena. Če k temu prištejemo še soočanje z nepoznanim virusom in omejene zaloge zaščitne opreme, so objavljeni pisni in slikovni opisi kožnih sprememb pri bolnikih s covidom-19 dragocen prispevek v boju proti epidemiji.

V prispevku so predstavljene v literaturi opisane kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 in njihova povezanost z okužbo SARS-CoV-2. V preglednici 1 je predstavljena uporabljena dermatološka terminologija pri morfološkem opisu kožnih sprememb

2 PREVALENCA KOŽNIH SPREMOMB IN POJAV GLEDE NA DRUGE SIMPTOME

Zanesljivo prevalenco kožnih sprememb pri bolnikih s covidom-19 je težko oceniti zaradi omejene dostopnosti te-

Preglednica 1: Dermatološka terminologija pri morfološkem opisu kožnih sprememb

Table 1: Dermatologic terminology in morphological description of skin lesions

PRIMARNA LEZIJA	KLINIČNE ZNAČILNOSTI
Makula (kožna lisa)	Kožna sprememba v nivoju kože, ki v premeru meri manj kot 1 cm.
Papula (kožna bunčica)	Čvrsta kožna sprememba nad nivojem kože, ki v premeru meri manj kot 1 cm.
Plak (kožna plošča)	Čvrsta kožna sprememba nad nivojem kože, ki v premeru meri več kot 1 cm.
Urtika (koprivka)	Mehka, ploščata rožnata kožna sprememba, ki običajno izzveni v nekaj urah.
Vezikula (mehurček)	Mehurček, ki v premeru meri manj kot 1 cm in je izpolnjen z bistro ali s krvavo tekočino.
Bula (mehur)	Mehurček, ki v premeru meri več kot 1 cm in je izpolnjen z bistro ali s krvavo tekočino.
Pustula (gnojni mehurček)	Mehurček, ki v premeru meri manj kot 1 cm in je izpolnjen z gnojno vsebino.
Erozija (povrhnja ranica)	Povrhnji, plitev defekt kože (sega do epidermo-dermalne meje).
Ulkus (rana, razjeda)	Globlji defekt kože (sega globlje od epidermo-dermalne meje)
Nekroza	Črn, ostro omejen predel kože, ki nastane kot posledica ishemije tkiva.
Purpura	Temno rdečkaste kožne spremembe, ki na pritisk ne zbledijo in nastanejo kot posledica okvare stene žil in ekstravazacije eritrocitov v tkivo.
Livedoidne spremembe	Modrikasto-vijolično obarvane kožne spremembe.
Enantem	Izpuščaj na ustni sluznici.

stiranja, ki smo ji bili priča ob zagonu epidemije, in zemljepisnih razlik v poročanju. Na Kitajskem so kožne spremembe zaznali pri 0,2 % bolnikov (3), v Franciji pri 4,9 % (4) in v študiji iz Italije pri kar 20,4 % bolnikov (5). Sistematični pregled literature, ki je bila objavljena do 9. maja 2020, vključuje 1.020 bolnikov s covidom-19 (okužba potrjena pri 47 %) in navaja nizko povprečno incidenco (1–2 %) (6). Takšna odstopanja pripisujejo genetskim razlikam, spregledanim kožnim spremembam in pomanjkljivemu poročanju iz Azije.

Večinoma so se kožne spremembe pojavile hkrati z drugimi simptomi v povezavi s covidom-19 ali pozneje v poteku bolezni. Le pri manjšem deležu bolnikov so bile kožne spremembe prvi ali celo edini znak okužbe. Najpogostejše so to bile vezikularne (mehurčaste) kožne spremembe (7).

3 MORFOLOGIJA KOŽNIH SPREMEMB

V večini primerov lahko kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 razvrstimo v pet morfoloških skupin (pregled-

nica 2): psevdoozeblne (slika 1); makulopapulozne (slika 2); urtikarielne (slika 3); vezikularne; vazookluzivne spremembe (slika 4). Pri manj kot 5 % opisanih bolnikov je prisotna prizadetost kože, ki je ni mogoče uvrstiti med zgoraj omenjene skupine (1). Pri 296 hospitaliziranih bolnikih s covidom-19 so kožne spremembe zaznali pri 11,8 % bolnikov, najpogostejše ulkuse na obrazu oz. na mestu pritiska medicinske opreme pri mehansko ventiliranih bolnikih; manj pogosto tudi purpuro na okončinah in nekrozo prstov nog. Druge kožne spremembe so se pojavljale redkeje (8).

A) Psevdoozeblne (angl. *pseudo-chilblain*, »covid toes«)

Psevdoozeblne so bile najpogostejše (40,9 %) opisane kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 (1). Klinično spominjajo na ozeblne oz. pernio: na skrajnih delih rok in nog lahko opazimo asimetrično razporejene rdečkasto-vijolične edematozne makule, plake in papule pa tudi pustule in vezikule. Spremembe so lahko asimptomatske, srbeče ali boleče (2). Psevdoozeblne so se pogostejše pojavljale pri otrocih in mladih bolnikih s covidom-19, pozneje v poteku bolezni in v povezavi z blagim kliničnim potekom (2, 9, 10). Histopatološka slika je enaka tisti pri »običajnih« ozeblinah z zmernim do gostim, površinskim in globokim perivaskularnim limfocitnim infiltratom, občasno tudi z lim-

Preglednica 2: Kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19

Table 2: Cutaneous manifestations in patients with covid-19

Psevdoozeblne (angl. <i>pseudo-chilblain</i>)	Kožne spremembe, ki po videzu in lokaciji spominjajo na ozeblne oz. pernio: rdečkasto-vijolične, edematozne lise, bunčice in plošče na koži skrajnih delov rok in nog. Sočasno so na lezijah lahko vidni tudi mehurčki in gnojni mehurčki.
Makulopapulozne kožne spremembe	Kombinacija rožnatih ali rdečkastih kožnih sprememb v nivoju kože (lise ali makule) in kožnih sprememb nad nivojem kože (bunčice ali papule).
Urtikarielne spremembe	Rožnate edematozne bunčice in plošče nad nivojem kože, ki spominjajo na koprivke (urtike).
Vezikularne spremembe	Mehurčaste kožne spremembe (vezikule), izpolnjene z bistro ali s krvavo vsebino.
Vazookluzivne spremembe	Kožne spremembe, ki nastanejo kot posledica motnje v prekrvavitvi kože: livedo racemosa (nepravilna vijolična mrežasta obarvanost kože); retiformna purpura (zvezdasto oblikovane vijolično-rdečkaste kožne spremembe); prava akralna ishemija prstov rok ter nog (sivkasto-črnkasta suha nekroza).
*Multisistemski vnetni sindrom pri otrocih – MIS-C (angl. »<i>Multisystem Inflammatory Syndrome in children</i>«)	Redko, toda resno stanje, pri katerem pride do vnetja različnih organskih sistemov (srce, pljuča, ožilje, ledvice, možgani, koža, oči, prebavila).



Slika 1: Pseudoozeblina pri bolnici z negativno RT-PCR preiskavo brisa nazofarinksa na SARS-CoV-2 (Avtor slike: Martin Zupan, dr.med.)

Figure 1: Pseudo-chilblain in a patient with negative RT-PCR swab test for SARS-CoV-2 (Courtesy of: Martin Zupan, MD)

focitnim vaskulitisom in s superficialnimi trombozami. Patofiziologija ni povsem pojasnjena, glede na klinične in histopatološke podobnosti s chilblain lupus eritematosusom pa ima pomembno vlogo verjetno interferon tipa I. Agresiven odziv interferona tipa I virusno okužbo zajezi, hkrati pa povzroči okvare drobnega žilja v koži (10, 11).

B) Makulopapulozne spremembe

Nespecifične makulopapulozne spremembe so bile druge najpogostejše (27,9 %) kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19, vendar v veliko primerih ni bilo mogoče izključiti z zdravili sproženega izpuščaja (1). Rožnate ali rdečkaste makule ali papule so se najpogostejše pojavljale po koži trupa in v več kot polovici primerov hkrati z drugimi simptomi v povezavi s covidom-19. Verjetno se pojavijo v fazi viremije, pri kateri virus v stiku z endotelnimi celicami kožnega žilja privabi limfocite T, kar vodi k infiltraciji kože (1).



Slika 2: Makulopapulozne kožne spremembe

Figure 2: Maculopapular skin eruption

C) Urtikarija (koprivnica) in urtikarijne spremembe

Urtike in urtikarijne spremembe se klinično kažejo kot srbeči, rožnati edematozni plaki. Te so bile zaznane pri 12,5 % bolnikov in so se najpogostejše pojavljale na trupu ali koži celotnega telesa (1). Pojav urtik je lahko povezan z navzkrižno reakcijo protivirusnih protiteles IgM in IgG s protitelesi IgE na mastocitih ter posledično degranulacijo mastocitov in sproščanjem histamina. Mogoče je tudi, da je degranulacija mastocitov posledica vstopa virusa v endotelne celice, odlaganja imunskih kompleksov in aktivacije komplementa (1).



Slika 3: Urtikarijne spremembe pri bolnici s potrjeno okužbo s SARS-CoV-2 (Avtor slike: Bor Hrvatin Stančič, dr. med.)

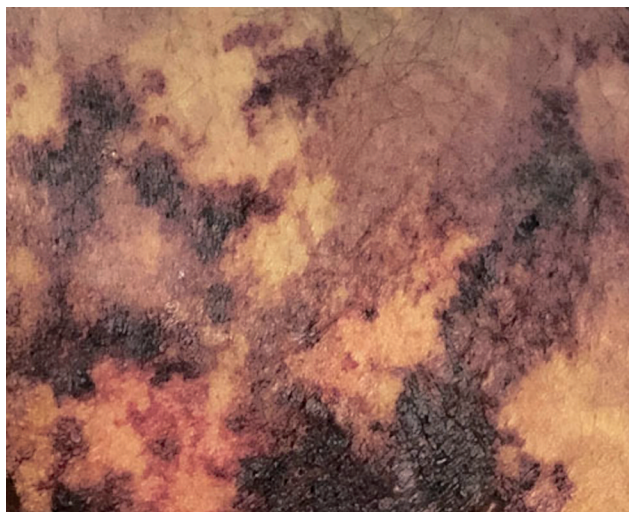
Figure 3: Urticarial eruption in a patient with confirmed SARS-CoV-2 infection (Courtesy of: Bor Hrvatin Stančič, MD)

D) Vezikularne spremembe

Vezikularne (mehurčaste) spremembe so bile opisane pri 10,7 % bolnikov, najpogosteje na trupu (1). Večinoma so se pojavile hkrati ali po pojavu drugih simptomov covid-19, pri manjšem deležu bolnikov pa so bile celo prvi znak okužbe (7). Fernandez-Nieto in sod. so opisali dva vzorca razporeditve vezikularnih kožnih sprememb: difuznega in lokaliziranega. Pri večini bolnikov so bile vidne difuzno razporejene drobne papule, vezikule in pustule v različnih fazah razvoja. Lokaliziran vzorec z monomorfnimi vezikulami, omejenimi na en (centralni) del telesa, je bil prisoten pri 15 % teh bolnikov. V štirih primerih je bila opravljena tudi preiskava verižne reakcije s polimerazo z reverzno transkripcijo (RT-PCR) vsebine vezikule na SARS-CoV-2, ki je bila negativna (12). V literaturi so pri bolnikih s covidom-19 občasno poročali tudi o reaktivaciji okužbe z virusom herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1) (4) in virusom Varicela zoster (VZV) (13).

E) Vazookluzivne spremembe (livedo racemosa, retiformna purpura, akralna ishemija prstov rok in nog)

Livedo racemosa (nepravilna vijolična mrežasta obarvanost kože), retiformna purpura (zvezdasto oblikovane vijolično-rdečkaste purpurične kožne spremembe), prava akralna ishemija prstov rok in nog so se pojavljali najmanj pogosto (4,4 %) (1). Opisane so bile predvsem pri starejših, kritično bolnih bolnikih v povezavi s težjim kliničnim potekom bolezni in z večjo stopnjo smrtnosti (2, 14). Klinična slika liveda racemosa in retiformne purpure je znak delne ali popolne okluzije kožnega žilja, vidne tudi pri histopatološki preiskavi



Slika 4: Vazookluzivne kožne spremembe – retiformna purpura
Figure 4: Vasoocclusive skin lesions – retiform purpura

kože, ki pokaže paucivnetno trombogeno vaskulopatijo drobnega kožnega žilja (11, 15, 16). Depoziti komplementa v steni dermalnih žil (11, 15, 16), podobno kot v kapilarah znotraj pregrad pljučnih mešičkov pri bolnikih s covidom-19 in ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*) (17), kažejo na povezanost livedoidnih kožnih sprememb z aktivacijo komplementa in razvojem sistemske koagulopatije. Njihov pojav pri kritično bolnih je lahko prvi znak koagulopatije covid-19 in napovednik drugih sistemskih tromboz (15, 16).

4 SPREMEMBE NA SLUZNICAH

V literaturi so posamezni opisi vezikulobuloznih lezij in ulceracij na ustnicah in ustni sluznici ter enantema na trdem nebu pri bolnikih s covidom-19 (18, 19). Pri 41-letni bolnici je opisan primer t. i. ulceracije »Lipschütz« oz. akutne genitalne ulceracije, ki se sicer običajno pojavlja kot oblika imunske reakcije na oddaljeno okužbo (najpogosteje v povezavi z virusom Epstein-Barr) (20). Pred kratkim je bil pri 17-letnem bolniku zaznan tudi primer »reaktivne infekcijske mukokutane erupcije« (»RIME«) s pojavom erozij na ustni in genitalni sluznici (21). Podobna klinična slika je bila že večkrat opisana ob okužbi z *Mycoplasma pneumoniae*.

5 POVEZANOST Z RESNOSTJO OKUŽBE

Z izjemo psevdoozeblin, ki so povezane z blagim potekom okužbe, je pojav kožnih sprememb povezan s težjim kliničnim potekom (2, 6). Hospitalizirani bolniki s covidom-19 in z izpuščajem so namreč dvakrat pogosteje potrebovali mehansko ventilacijo kot tisti brez (61 % : 30 %) (8). Najmočnejša povezanost s težjim potekom bolezni je bila ugotovljena pri bolnikih z livedoidnimi in nekrotičnimi kožnimi spremembami (1, 2, 14). Pri teh so Galván Casas s sod. zaznali kar 10-odstotno smrtnost. Manjši porast smrtnosti je bil opazen tudi pri bolnikih z makulopapuloznimi kožnimi spremembami (smrtnost 2 %), vendar je imelo makulopulozen izpuščaj več kot polovica bolnikov in več kot 1/3 bolnikov ni imela potrjene okužbe (2).

6 OTROCI

Pri otrocih s covidom-19 so poleg kože pogosto prizadete tudi sluznice. Njihova prizadetost je opisana v sklopu eryt-hema exudativum multiforme in smrtno nevarnih zapletov, kot sta Kawasakijska bolezen in multisistemski vnetni sindrom pri otrocih (MIS-C) (22, 23, 24). Mukokutane spremembe so pri obeh sindromih podobne (heilitis, papilitis, eritem ustne sluznice, bilateralni konjunktivitis, edem dlani in stopal, nespecifičen kožni izpuščaj) in so vključene v diagnostična merila (23). V študiji, ki so jo izvedli Rekhtman in sod., so ugotovili, da so se kožne spremembe pri hospitaliziranih otrocih s covidom-19 ali MIS-C pojavljale pogosto (pri 33 % oz. 47 % bolnikov). Opažali so tudi, da so v primerjavi s hospitaliziranimi otroki brez kožnih sprememb manj pogosto potrebovali umetno ventilacijo in sprejem v enoto intenzivne terapije, vendar so za potrditev navedenih opažanj potrebne obširnejše študije (24).

7 DOKAZ VIRUSA SARS-COV-2 V KOŽI IN POVEZANOST S KOŽNIMI SPREMEBAMI

Z dermatološkega vidika je pri interpretaciji kožnih sprememb in njihove povezanosti z virusom SARS-CoV-2 treba biti previden. Povezanost psevdoozeblin oz. t. i. »covid toes« s covid-19 je med dermatologi sprožila zmedo in deljena mnenja. Pri večini bolnikov namreč okužba ni bila dokazana (negativna serološka preiskava in/ali preiskava nazofarinksa RT-PCR) ali pa je potekala asimptomatsko (9, 25, 26, 27). Takšna odstopanja bi lahko pripisali nepravilnim odvzemom brisov, razlikam v občutljivosti testov in blažjemu odzivu humoralnega imunskega odziva pri asimptomatskih ali blago simptomatskih bolnikih. V redkih primerih je bila opravljena tudi preiskava kože RT-PCR, ki je bila prav tako negativna (25). Po drugi strani pa je imunohistokemična analiza prikazala SARS-CoV/SARS-CoV-2 spike protein (ki je ključen za vstop virusa v celico) v dermalnih endoteljskih celicah pri sedmih otrocih s psevdoozeblinami in z negativno preiskavo nazofarinksa RT-PCR (26). Imunohistokemično so njegovo prisotnost v dermalnih endoteljskih celicah, keratinocitih in v celicah malih žlez slinavk potrdili tudi pri bolnikih s covidom-19 in z retiformno purpuro (11), ulceracijami na ustni sluznici (18), urtikarielnim izpuščajem in z izpuščajem tipa pityriasis rosea (28).

Specifičnost imunohistokemičnih barvanj za dokaz koronavirusov še ni potrjena in za zdaj ne moremo govoriti o zanesljivih dokazih vzročne povezanosti kožnih sprememb s covidom-19 (27). Zelo verjetno je, da sta porast incidence psevdoozeblin in epidemija covid-19 posredno povezana kot posledica spremembe življenjskega sloga (več sedenja in daljše izpostavljenosti nezaščitene kože rok in stopal hladnejšim temperaturam v notranjih prostorih) (25, 27). Kožne spremembe so ob virusnih okužbah pogoste in v večini primerov posledica poznega imunskega odgovora na okužbo. Etiološko težko izključimo tudi druge dejavnike, predvsem zdravila, ki so bila pri bolnikih s covidom-19 pogosto predpisana (analgetiki, antibiotiki, antimalariki, remdesivir ...). Mogoča sta tudi sočasna infekcija z drugimi patogeni (29, 30) in vpliv običajnih zapletov pri kritično bolnih (npr. diseminirana intravaskularna koagulacija). Za točnejšo opredelitev in umestitev kožnih sprememb pri bolnikih s covidom-19 so potrebne obširnejše raziskave, ki za dokaz SARS-CoV-2 v koži uporabljajo natančne in uveljavljene metode, npr. preiskava RT-PCR. Ne nazadnje ima uporaba RT-PCR na vzorcu kože lahko tudi diagnostično vlogo pri potrditvi okužbe, predvsem pri redkih bolnikih s kožnim izpuščajem in sumom na covid-19 ter negativnimi že uveljavljenimi diagnostičnimi metodami, kot sta serološka preiskava in/ali preiskava nazofarinksa RT-PCR (31).

8 SKLEP

Kožne spremembe pri bolnikih s covidom-19 so zelo raznolike in nespecifične. Pogostejši pregled kože in sluznic, posvet z dermatologom in raziskave z dodatnimi preiskavami biopsije kože na večjem številu teh bolnikov so ključnega pomena za njihovo točnejšo opredelitev. Razumevanje patofiziologije kožnih sprememb lahko pripomore tudi k zgodnji prepoznavi nevarnih sistemskih zapletov covid-19 koagulopatije, kot se to nakazuje pri bolnikih z livedoidnimi kožnimi spremembami.

9 LITERATURA

1. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. *JAAD Int.* 2021 Mar; 2: 119–133. doi:



- 10.1016/j.jdin.2020.12.003. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33479703; PMCID: PMC7754879.
2. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez - Jiménez P, Fernández - Nieto D, Rodríguez - Villa Lario A 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): 71–77. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32348545; PMCID: PMC7267236.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18): 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
4. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave - Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul; 34(7): e299–e300. doi: 10.1111/jdv.16519. PMID: 32314436; PMCID: PMC7264669.
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May; 34(5): e212–e213. doi: 10.1111/jdv.16387. PMID: 32215952.
6. Matar S, Oulès B, Sohler P, Chosidow O, Beylot - Barry M, Dupin N, Aractingi S. Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov; 34(11): e686–e689. doi: 10.1111/jdv.16775. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32589293; PMCID: PMC7361331.
7. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov; 34(11): 2505–2510. doi: 10.1111/jdv.16778. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32594572; PMCID: PMC7361780.
8. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Grbic N et al. Eruptions and related clinical course among 296 hospitalized adults with confirmed COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr; 84(4): 946–952. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.046. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33359476; PMCID: PMC7837130.
9. Freeman E, McMahon D, Lipoff J, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(2): 486–492.
10. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Reports*. 2020; 6(6): 489–492.
11. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J, Sanders S, Crowson AN, Grossman M et al. The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniosis and thrombotic retiform purpura: a case series. *Br J Dermatol*. 2021 Jan; 184(1): 141–150. doi: 10.1111/bjd.19415. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32779733; PMCID: PMC7405151.
12. Fernandez - Nieto D, Ortega - Quijano D, Jimenez - Cauhe J, Burgos - Blasco P, de Perosanz - Lobo D, Suarez - Valle A et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Oct; 45(7): 872–875. doi: 10.1111/ced.14277. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32384180; PMCID: PMC7273083.
13. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, Giuffrida R, Marangi GF, Meo ND et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biology (Basel)*. 2020 Dec 5; 9(12): 449. doi: 10.3390/biology9120449. PMID: 33291502; PMCID: PMC7762103.
14. Freeman E, McMahon D, Lipoff J, Rosenbach M, Kovarik C, Desai S et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(4): 1118–1129.
15. Drosch C, Do M, DeSancho M, Lee E, Magro C, Harp J. Livedoid and Purpuric Skin Eruptions Associated With Coagulopathy in Severe COVID-19. *JAMA Dermatology*. 2020; 156(9): 1.
16. Bosch - Amate X, Giavedoni P, Podlipnik S, Andreu - Febrer C, Sanz - Beltran J, Garcia - Herrera A et al. Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct; 34(10): e548–e549. doi: 10.1111/jdv.16689. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32491234; PMCID: PMC7300923.
17. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Jun; 220: 1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32299776; PMCID: PMC7158248.
18. Soares CD, Mosqueda - Taylor A, de Carvalho MGF, de Almeida OP. Oral vesiculobullous lesions as an early sign of COVID-19: immunohistochemical detection of SARS-CoV-2 spike protein. *Br J Dermatol*. 2021 Jan; 184(1): e6. doi: 10.1111/bjd.19569. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140407.
19. Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho MG, Almeida OP. Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jul 1; 25(4): e563–e564. doi: 10.4317/medoral.24044. PMID: 32520921; PMCID: PMC7338069.
20. Falkenhain - López D, Agud - Dios M, Ortiz - Romero PL, Sánchez - Velázquez A. COVID-19-related acute genital ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov; 34(11): e655–e656. doi: 10.1111/jdv.16740. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32534473; PMCID: PMC7323140.
21. Holcomb ZE, Hussain S, Huang JT, Delano S. Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Dermatol*. 2021 May 1; 157(5): 603–605. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0385. PMID: 33825803.
22. Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon - Fromont E, Ben Saïd P, Mahé E. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct; 34(10): e539–e541. doi: 10.1111/jdv.16666. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32455505; PMCID: PMC7283825.
23. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21; 324(3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
24. Rekhtman S, Tannenbaum R, Strunk A, Birabaharan M, Wright S, Garg A. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(2): 408–414. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.060
25. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, Dachelet C, Gruson D, Hermans C, Baeck M. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020 Sep 1; 156(9): 998–1003.

- doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2368. PMID: 32584377; PMCID: PMC7317655.
26. Colmenero I, Santonja C, Alonso - Riaño M, Noguera - Morel L, Hernández - Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020 Oct; 183(4): 729–737. doi: 10.1111/bjd.19327. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32562567; PMCID: PMC7323219.
 27. Baeck M, Peeters C, Herman A. Chilblains and COVID-19: further evidence against a causal association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan; 35(1): e2–e3. doi: 10.1111/jdv.16901. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32866323.
 28. Welsh E, Cardenas - de la Garza JA, Cuellar - Barboza A, Franco - Marquez R, Arvizu - Rivera RI. SARS-CoV-2 spike protein positivity in pityriasis rosea-like and urticaria-like rashes of COVID-19. *Br J Dermatol.* 2021 Jun; 184(6): 1194–1195. doi: 10.1111/bjd.19833. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33511657; PMCID: PMC8013476.
 29. Llamas - Velasco M, Rodríguez - Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Daudén E. Reply to "Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients": To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Sep; 83(3): e253–e254. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.180. Epub 2020 May 20. PMID: 32442700; PMCID: PMC7237944.
 30. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun; 26(6): 1324–1326. doi: 10.3201/eid2606.200299. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32160148; PMCID: PMC7258479.
 31. Jamiolkowski D, Mühleisen B, Müller S, Navarini AA, Tzankov A, Roider E. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report. *Lancet.* 2020 Aug 29; 396(10251): 598–599. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31754-2. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798450; PMCID: PMC7426103.

