

COVID-19 Deri Bulguları Cutaneous Manifestations in COVID-19

Gökçe Işıl KURMUŞ¹, Erol KOÇ²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Medical Park Ankara Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

²Medical Park Ankara Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

ÖZ

İlk kez Aralık 2019'da Wuhan, Çin'de görülen COVID-19 enfeksiyonunun hızla tüm dünyaya yayılarak pandemi haline gelmesiyle birlikte hastalığın deri belirtileri de saptanmış ve literatürde tanımlanmaya başlanmıştır. Hastalığın deri bulguları sporadik olarak bildirilmiştir. Bu bulgular; sıklıkla morbiliform döküntü, ürtiker, veziküler erüpsiyonlar, akral lezyonlar ve livedoid erüpsiyonlardır. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ekzantematöz erüpsiyonlar oldukça heterojen ve değişkendir. Deri lezyonları genellikle eritematöz, ürtikeryal ve vezikülerdir (varisella benzeri). Peteşial döküntü, livedo retikularis, pernio benzeri lezyonlar ve oral HSV-1 reaktivasyonu şeklinde tekli olgu sunumları da bildirilmiştir. Deri lezyonlarının erken tanıdaki yeri ve hastalık progresyonu ile ilişkisi üzerine henüz geniş popülasyonlu çalışmalar yapılmamıştır. Bu deri bulgularından bazılarının COVID-19 ile ilişkili semptomlardan daha önce görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle deri bulgularının COVID-19 enfeksiyonunun başlangıç belirtileri arasında olabileceği öngörülmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun deri bulguları hakkındaki veriler hastalığın erken tanısı, hastaların uygun yönetimi ve değerlendirilmesi için yararlı olacaktır. Bu derlemede COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili deri belirtileri özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS-CoV-2, deri belirtileri, ürtiker, morbiliform döküntü, veziküler erüpsiyon

ABSTRACT

The COVID-19 infection seen in Wuhan, China for the first time in December 2019, rapidly spread all over the world and became a pandemic. So the skin symptoms of the disease were identified and started to be defined in the literature. The skin manifestations of the disease have been reported sporadically. These findings are often morbiliform eruption, urticaria, vesicular eruption, acral lesions and livedoid eruptions. Exanthematous eruptions associated with COVID-19 infection are highly heterogeneous and variable. Skin lesions are usually erythematous, urticarial and vesicular (varicella like). Single case reports have also been reported in the form of petechial rash, livedo reticularis, pernio-like lesions and oral HSV-1 reactivation. Large-population studies have not yet been performed on the role of skin lesions in early diagnosis and their relationship with disease progression. Some of these skin findings have been reported to have been seen earlier than symptoms associated with COVID-19. Therefore, it is predicted that skin findings may be among the initial symptoms of COVID-19 infection. Data on skin manifestations of COVID-19 infection will be useful for early diagnosis of the disease, proper management and evaluation of patients. In this review, skin symptoms associated with COVID-19 infection are summarized.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, skin manifestations, urticaria, morbiliform rash, vesicular eruption

Cite this article as: Kurmuş GI, Koç E. COVID-19 Deri Bulguları. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:69-72.

Giriş

Viral hastalıkların seyri sırasında gelişen deri bulguları oldukça iyi tanımlanmıştır ve bu bulguların genellikle tanısız veya prognostik değeri bulunmaktadır (1). COVID-19 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun hızla pandemi şeklinde seyretmesi ile birlikte enfekte hastalarda görülen deri bulguları dünyanın dört bir yanından bildirilmeye başlanmıştır (2).

Recalcati ve ark. Lecco Hastanesi'ne (Lombardiya, İtalya) başvuran 88 hastayı dahil ettikleri çalışmada bu hastaların 18'inde (%20,4) kutanöz bulgular görüldüğünü bildirmişlerdir (3). Sekiz hastada deri tutulumu hastalığın başlangıcında iken 10 hastada hastaneye yatırıldıktan sonra ortaya çıktığı görülmüştür. Deri belirtileri eritematöz döküntü (14 hasta), yaygın dağılımlı

ürtiker (3 hasta), suçiçeği benzeri veziküler döküntü (1 hasta) şeklindedir. Göğüs bölgesi ana tutulan deri bölgesi olup kaşıntı şikayeti az veya yoktur. Deri lezyonlarının genellikle birkaç günde iyileştiğini bildirmişlerdir. Bu verileri değerlendirerek hastalığın şiddeti ile deri lezyonları arasında bir korelasyon saptamamışlardır (3).

Sachdeva ve ark. COVID-19 deri belirtileri ile ilgili yeni 3 olgu sunumları ile birlikte yayınlanmış 12 olgu sunumu ve 6 olgu serisini içeren literatür taraması ile bir derleme hazırlamışlardır (4). Bu derlemede bildirilen hastaların %36.1'inde (26/72) en sık görülen deri bulgusunun makulopapüler ekzantem (morbiliform) olduğunu saptamışlardır. Derlemede bildirilen diğer deri

bulguları ise papüloveziküler döküntü (%34.7, 25/72), ürtiker (%9.7, 7/72), ağrılı akral kırmızı-mor papüller (%15.3,11/72), livedo retikularis lezyonları (%2.8, 2/72) ve peteşidir (%1.4, 1/72). Bu lezyonların çoğu göğüs bölgesinde lokalizedir (%66.7, 50/72), ancak hastaların %19,4'ünde (14/72) el ve ayaklarda yerleşen deri lezyonları görülmüştür. Hastaların %12,5'unda (9/72) respiratuvar semptom başlangıcından veya COVID-19 tanısından önce deri lezyonlarının oluştuğu saptanmıştır. Hastaların tamamında deri lezyonları 10 gün içinde spontan iyileşmiştir. Derlemeye dahil edilen araştırmaların çoğunda COVID-19 enfeksiyonu şiddeti ile deri lezyonları arasında korelasyon bildirilmemiştir (4).

Bu derlemede COVID-19 ile enfekte hastalarda görülen bazı deri belirtilerini özetleyeceğiz.

Morbiliform/Makülopapüler Döküntü

Morbiliform veya makülopapüler döküntü viral ekzantemlerde sıklıkla görülen eritematöz deri lezyonlarıdır (1,2). Yukarıda bahsettiğimiz İtalyan kohort çalışmasında kutanöz belirtisi olan COVID-19 hastalarının 14'ünde (%77.8) eritematöz/morbiliform döküntü bildirilmiştir (3). Birkaç İspanyol grup nonspesifik makülopapüler/morbiliform döküntü gelişen COVID-19 enfekte hasta bildirmişlerdir ve bu hastalardan en az bir tanesine fokal purpura eklenmiştir (5,6). Milan, İtalya'dan yapılan 3 olgu serisinde yaygın makülopapüler döküntüden elde edilen histopatolojik özellikler; yüzeysel ve derin perivasküler dermatit, mikrotrombüs, dermiste kapiller damar duvarı hasarı, ekstrasöz eritrositler ile vaskülitik bulgular ve fokal akantolitik suprabazal yarıklarla diskeratotik keratinositler Grover-benzeri histopatolojik bulgulardır (7). Yaygın morbiliform kaşıntısız döküntü ile başvuran 58 yaşında bir olguda lezyonlar 6 gün içinde gerilemiştir. Morbiliform eritematöz lezyonlar bacaklar, dizler, kollar, dirsekler, göğüs, sırt ve abdomende yaygın olarak dağılmıştır. Göğüs, sırt ve abdomendeki lezyonlar konfluent eritematöz geniş yamalar şeklinde ilerlemiş olup yüz, eller ve ayaklar korunmuş ve intraoral semptomlar görülmemiştir. Morbiliform döküntü topikal kortikosteroid tedavisi ile gerilemiştir (8). Morbiliform döküntü ayırıcı tanısında ilaç ilişkili ekzantem, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, graft-versus-host-hastalığı, kızamık yer alır.

Veziküler Erüpsiyon

COVID-19 enfekte hastalarda varisella-benzeri veziküler lezyonlar tanımlanmıştır (1,2). Recalcati ve ark. 88 İtalyan hastadan sadece bir hastada görüldüğünü bildirmiştir (3). Diğer İtalyan araştırmacılar dağınık veya yaygın varisella-benzeri veziküler erüpsiyon görülen 22 hasta tanımlamışlardır (9). Yazarlar çalışmalarındaki hiçbir hastanın erüpsiyon başlamadan önceki 15 gün içinde yeni bir ilaç kullanmadığını vurgulayarak bu veziküler erüpsiyonun COVID-19 spesifik olduğunu düşünmüşlerdir. COVID-19 sistemik semptomlarından döküntüye kadar medyan latent süre 3 gün, deri belirtilerinin

kaldığı medyan süre ise 8 gündür. Veziküler erüpsiyon ile COVID-19 şiddeti arasında bir ilişki bulunmamıştır. Hastaların %50'sinden azından deri biyopsisi alınmış olup histopatolojik özellik olarak diğer pek çok viral ekzantemde görülen apopitotik keratinositler içeren interfaz dermatiti saptanmıştır (9). Tammaro ve ark. Roma' da değerlendirdikleri COVID-19 enfekte 130 hastadan sadece 2 hastada (%1.5) göğüs üzerinde izole herpetiform lezyonlar şeklinde hastanede yatış süresi içinde gelişen veziküler erüpsiyon tespit etmişlerdir (10). Yine aynı derlemede Barcelona'da ise COVID-19 tanısı aldıktan 8 gün sonra sırtında izole veziküler lezyonlar gelişen bir kadın hasta bildirmişlerdir (10). Herpes virüs enfeksiyonları, suçiçeği, akut generalize ekzantematöz püstüloz olası ayırıcı tanılar arasında yer alır.

Ürtiker

Ürtikeryal erüpsiyonlar literatür bildirilerinde potansiyel COVID-19 belirtisi olarak öne çıkmaktadır. İtalyan kohort çalışmasında kutanöz bulgusu olan 18 hastadan 3'ünde yaygın ürtikeryal plaklar saptanmıştır (3). İspanyol araştırmacılar 32 yaşında kadın olguda COVID-19 başlangıcından 6 gün sonra ortaya çıkan mukozal tutulum eşlik etmeyen ürtikeryal döküntü bildirmişlerdir (5). Oral antihistaminikler ile semptomları gerilemiştir (5). Lezyonlar makülopapüler veya geniş plaklar şeklinde olabilir. Fransa' da 27 yaşında kadın olguda ateş ve soğuk algınlığı ile COVID-19 tanısı almadan 48 saat önce gelişen ürtikeryal döküntü, odinofaji ve yaygın artralji bildirilmiştir (11). İyi tanımlanmış COVID-19 enfeksiyonu belirtilerinden önce başlayan ürtikeryal döküntü deri belirtilerinin de başlangıç semptomu olabileceğini düşündürmektedir. Yine Fransa'da COVID-19 enfekte 103 hastanın sadece 2'sinde ürtikeryal döküntü bildirilmiştir (12). İspanyolların derlediği geniş bir çalışmada ürtikeryal döküntü sıklığı %19 olup daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili bulunmuştur (13). Akut idiyopatik ürtiker ve ilaç ilişkili ürtikeryal döküntü majör ayırıcı tanıda yer almalıdır.

Peteşiyal/ purpurik Döküntü

Tayland'da bir olgunun peteşiyal döküntü ve düşük platelet sayısı ile başlangıçta dengue ateşi şeklinde yanlış teşhis edildiğini ve respiratuvar semptomlar geliştiğinde sevk edildiği 3. Basamak merkezde yapılan SARS-CoV-2 testinin pozitif geldiği bildirilmiştir (14). İspanya'da 48 yaşında bir erkek hastada simetrik perifleksural dağılım gösteren konfluent, eritematöz maküller, papüller ve peteşiyal döküntü bildirilmiştir (15). Yüz, palmoplantar alan, derinin kıvrım bölgeleri ve mukoza korunmuşken lezyonlar alt abdomen, proksimal uyluk ön kısımları, gluteal bölge ve popliteal fossalara yerleşmiştir. Histopatolojik özellik olarak epidermiste fokal parakeratoz, diskeratotik hücreler ile fokal papiller ödem, eritrosit ekstrasözasyonu ve süperfisyal perivasküler lenfositik infiltrat saptanmıştır. Biyopsi örneklerinde trombotik vaskülopati bulguları yoktur (15). Diğer viral hastalıklara veya ilaçlara bağlı peteşiyal/purpurik döküntüler ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Akral Lezyonlar

COVID-19 enfekte hastalarda farklı formlarda akral kutanöz lezyonlar bildirilmiştir. Bir bildiriye Kuwait'ten COVID-19 tanısı olan 2 asemptomatik hastada perniyo benzeri akral lezyonlar tanımlanmıştır (16). Chilblain/ perniyo benzeri lezyonlar daha çok genç erişkinlerde bildirilen ödemli eritemli lezyonlar olup, enfeksiyondan sonra skar bırakmadan geriledikleri bildirilmiştir (16). Perniyo benzeri lezyonlar genellikle asimetrik dağılımlıdır. İspanya'da COVID-19 enfekte 375 hastanın %19'unda perniyo saptanmıştır (13). Ağrılı veya kaşıntılı olabilen perniyo lezyonları ortalama 2 haftada gerilemiştir (13). Lombardiya' da yapılan 11 çocuk (ortalama 14 yaş) ve 3 genç erişkin (ortalama 29 yaş) içeren 14 olguluk bir seride chilblain benzeri erüpsiyon bildirilmiştir (17). Eritemli-viyolase papül ve maküller, bazılarında büller, ve parmaklarda ödem şeklinde lezyonlar tanımlanmıştır. Kadınlarda biraz daha fazla ve 3 olguda da orta şiddette kaşıntı saptanmıştır (18). Perniyo/chilblain benzeri lezyonlarda en önemli ayırıcı tanı chilblain lupustur. Genç erişkin hastalarda chilblain/ perniyo benzeri lezyonlar (COVID parmak ve tırnakları) daha şiddetli COVID-19 enfeksiyonu belirtisi olabilir.

İspanya'dan bildirilen 28 yaşında bir kadın olguda ise her iki ayak topukta lokalize konflüent eritematöz-sarımsı papüller olarak başlayıp ağrılı, kaşıntılı persistan eritematöz plaklar olarak seyreden akral lezyonlar mevcuttur (18).

COVID-19 ile enfekte olup livedo retikularis benzeri deri lezyonu gelişen 47 yaş kadın ve 67 yaş erkek olmak üzere 2 Amerikan hasta bildirilmiştir (19). Livedoid deri değişiklikleri tek taraflı olabilir. Bu kutanöz lezyonların potansiyel önemi COVID-19 ilişkili trombotik vaskülopati, hiperkoagülasyon durumu veya dissemine intravasküler koagülasyona sekonder geliştiğinin düşünülmesidir (1). Livedoid erüpsiyonların COVID-19 enfekte hastalarda sistemik trombotik vaskülopati sonucu oluştuğu bilinmektedir. Bu nedenle bu deri lezyonlarının prognostik değeri vardır ve klinik olarak erkenden tanımak son derece önemli olacaktır (1). En az bir livedoid erüpsiyon tanımlanmış hastanın hastaneye yatışı yapılmış ve oksijen desteği sağlanmıştır (20). Bu hastalarda ayrıca el ve ayak parmaklarında siyanoz ile giden akro-iskemi, kutanöz büller ve kuru gangren görülebilir (21). Livedo benzeri durumlar ve nekroz COVID-19 ile enfekte çoğu yaşlı olan %6 İspanyol hastada bildirilmiştir. Bu kutanöz bulgular %10 mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir (22).

Diğer Deri Belirtileri

COVID-19 ile enfekte hastalarda birkaç olgu sunumu şeklinde daha az rastlanan deri döküntüleri de tanımlanmıştır. Fransa'da 64 yaşında bir kadın hastada coronavirus enfeksiyonu semptomları ve ateş başladıktan 4 gün sonra her iki antekubital fossadan başlayıp göğüs ve aksiller alana doğru ilerleyen iyi sınırlı eritematöz döküntü bildirilmiştir (23). Bu olgu simetrik ilaç-ilişkili intertrijnoz ve fleksural egzantem (SDRIFE)

benzeri akut döküntü olarak düşünülmüştür. Tahran, İran'da şiddetli COVID-19 hastalığı olan yaşlı bir olguda hastane yatışı sırasında gelişen pitriyazis rosea benzeri kutanöz erüpsiyon bildirilmiştir (24).

Sonuç

Deri bulgularının COVID-19 enfeksiyonunun başlangıç belirtileri arasında olabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle pandemi sürecinde COVID-19 enfeksiyonunun deri bulguları hakkındaki veriler hastalığın erken tanısı, hastaların uygun yönetimi ve değerlendirilmesi için önem kazanmaktadır. Perniyo/chilblain benzeri akral döküntüler daha çok asemptomatik veya hafif seyirli COVID-19 enfekte genç erişkinlerde görülmektedir. Akro-iskemik veya livedoid döküntüler ise daha yetişkin bireylerde ve daha şiddetli COVID-19 hastalığı seyrinde deri belirtileri olarak eşlik etmektedir. Prognostik değeri açısından bu tür deri lezyonlarını klinik olarak erken tanımak son derece önemli olacaktır. Cevaplardan daha çok sorularımızın olduğu bu pandemi sürecinde eğer COVID-19 spesifik deri belirtileri varsa klinik değerinin olup olmadığını belirlemek yararlı olacaktır. COVID-19 enfeksiyonu için patognomik, erken tanı koydurucu spesifik bir deri bulgusu saptanırsa mevcut laboratuvar tanı testlerinin ulaşmasının, yapılmasının sorun olduğu bölgelerde tanı için yardımcı olacaktır. Ya da hastalığın şiddeti ile korele prognostik önemi olan deri belirtilerinin saptanması bu hastalara erken agresif tedavi algoritmaları geliştirmek için yararlı olacaktır. Tanı sırasında ve COVID-19 hastalığının seyri sırasında ortaya çıkan tüm deri belirtilerinin kaydedilmesi ileride yapılacak araştırmalar için de gereklidir.

Kaynaklar

1. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020.
2. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. 2020;10:e13549.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e212-e213
4. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98:75-81.
5. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, Prieto-Barrios M, Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020:15.
6. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue": Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol* 2020:10.
7. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol*. 2020 23;100:adv00124.
8. Najarian DJ. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep*. 2020; 20;6:493-494.
9. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM et al. Varicella-like exanthema as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020:16.
10. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;24:10.1111/jdv.16530.

11. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;15.
12. 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;10.1111/jdv.16519.
13. 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;10.1111/bjd.19163.
14. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:e177.
15. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *JAMA Dermatol.* 2020;10.1001/jamadermatol.2020.1741.
16. Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020;17.
17. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cogliardi A, Provero MC et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16533.
18. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e250-e251.
19. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020
20. Otto MA. Skin manifestations are emerging in the coronavirus pandemic. *Dermatology News* April 3, 2020. <https://www.mdedge.com/dermatology/article/220183/coronavirus-updates/skin-manifestations-are-emerging-coronavirus-pandemic>.
21. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acroischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020;41:E006.
22. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, Fox LP, Rosenbach M, Takeshita J et al. The AAD COVID-19 Registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.*
23. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16471.
24. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;10.1111/jdv.16579.