

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Skórne manifestacje w COVID-19

Skin manifestations associated with COVID-19

Aleksandra Tatka, Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

STRESZCZENIE

Pandemia COVID-19, ogłoszona przez Światową Organizację Zdrowia w marcu 2020 r., jest przedmiotem badań i analiz naukowców zajmujących się różnymi gałęziami medycyny. Choroba wywołana koronawirusem najczęściej kojarzona jest z charakterystycznymi objawami płucnymi. Manifestacje skórne w przebiegu SARS-CoV-2 jako pozapłucne objawy choroby stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Różnorodne aspekty kliniczne objawów dermatologicznych utrudniają prawidłowe różnicowanie i rozpoznanie. Częstość występowania zmian skórnych towarzyszących COVID-19 szacuje się na ponad 6% chorujących pacjentów. Opisano kilka wzorców klinicznych silnie związanych z COVID-19, takich jak zmiany pseudoodmrożeniowe, płamkowo-grudkowe, pokrzywkowe, pęcherzykowe oraz naczyniowe. Osutka skórna może współwystępować z objawami śluzówkowymi obejmującymi jamę ustną i powierzchnię oka. W piśmiennictwie podjęto próby klasyfikacji skórnych manifestacji COVID-19, uwzględniając obraz kliniczny, możliwe mechanizmy patogenetyczne oraz częstość występowania. Mechanizm patogenetyczny, kryteria diagnostyczne, znaczenie prognostyczne tych zmian są wciąż przedmiotem dyskusji. Niniejszy przegląd podsumowuje aktualną wiedzę na temat objawów skórnych związanych z COVID-19. Czas wystąpienia objawów, nasilenie, potrzeba określonego leczenia i rokowanie różnią się w zależności od obrazu klinicznego. Lekarze mający wiedzę na temat występowania skórnych manifestacji COVID-19 mogą odpowiednio szybko przeprowadzić różnicowanie, a następnie postawić trafną diagnozę i wdrożyć stosowne leczenie.

SŁOWA KLUCZOWE

SARS-CoV-2, COVID-19, skóra, objawy skórne.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, announced by the World Health Organization in March 2020, remains the subject of research and analysis by scientists working in various branches of medicine. Coronavirus-associated disease is most commonly associated with characteristic pulmonary symptoms. Cutaneous manifestations in the course of SARS-CoV-2 as extrapulmonary manifestations of the disease represent a major diagnostic and therapeutic challenge. Diverse clinical aspects of dermatological manifestations hinder correct differentiation and diagnosis. The prevalence of skin lesions associated with COVID-19 is estimated to be over 6% of affected patients. Several clinical patterns strongly associated with COVID-19 have been described, such as pseudo-ulcerative, maculopapular, urticarial, vesicular, and vascular lesions. Cutaneous dermatitis may coexist with mucocutaneous manifestations involving the oral cavity and ocular surface. Cutaneous manifes-

tations of COVID-19 are classified in the literature according to their clinical features, possible mechanisms of pathogenesis, and prevalence. The pathogenetic mechanism, diagnostic criteria, prognostic significance of these lesions are still being discussed. This review summarizes the current knowledge about the cutaneous manifestations associated with COVID-19. The period of symptom occurrence, severity, need for specific treatment, and prognosis depends on the clinical presentation. Physicians with knowledge of the cutaneous manifestations of COVID-19 can quickly differentiate and then make an accurate diagnosis and implement appropriate treatment.

KEY WORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, skin, cutaneous manifestations.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak, Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska, e-mail: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl

WPROWADZENIE

SARS-CoV-2 (koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2) został po raz pierwszy wyizolowany w grudniu 2019 roku. Doniesienia o zapaleniu płuc pochodziły od pacjentów, którzy pracowali lub mieszkali w Wuhan (Chiny). Analiza filogenetyczna wykazała, że jest to wirus RNA należący do grupy β -koronawirusów [1]. Wirus szybko rozprzestrzenił się na całym świecie, dlatego Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) 11 marca 2020 r. uznała chorobę wywołaną COVID-19 pandemią. Rezerwuar stanowią zakażeni ludzie, a transmisja odbywa się drogą wziewną. Najczęstszymi objawami klinicznymi na początku choroby są gorączka (85,6%), kaszel (68,7%) i zmęczenie (39,7%) [2, 3]. Niekiedy jedynym objawem zakażenia jest utrata węchu i smaku. Wśród objawów pozapłucnych związanych z COVID-19 coraz więcej doniesień na świecie dotyczy objawów skórnych. Manifestacje skórne mają różne umiejscowienie i różną morfologię, mogą także poprzedzać powszechnie występujące ostre objawy ze strony układu oddechowego. Osutki skórne związane z COVID-19 mogą być klinicznie błędnie diagnozowane jako inne, niezwiązane dermatozy [4]. Istotne jest, aby lekarze różnych specjalności byli świadomi skórnych objawów COVID-19 i mogli postawić trafną diagnozę, również wówczas, gdy zajęcie skóry poprzedza inne bardziej charakterystyczne objawy [5].

METODY

PubMed został wykorzystany jako baza danych i przeszukany z użyciem słów kluczowych: „skóra”, „skóra” i „dermatologia”, każdy w połączeniu z „COVID-19” lub

„SARS-CoV-2”. Przeanalizowano główne publikacje, w tym artykuły oryginalne i metaanalizy na temat różnorodności manifestacji skórnych w COVID-19.

EPIDEMIOLOGIA

Rzeczywista częstość występowania objawów dermatologicznych jest nieznana – może wynosić od 0,2% do 45%, najczęściej badania wykazują ponad 6%. Jedno z pierwszych doniesień opublikowane w 2020 r., w którym zauważono korelację objawów skórnych z COVID-19, dotyczyło chińskich pacjentów. Spośród 1099 pacjentów 0,2% zgłosiło osutkę [6]. Następnie we Włoszech przeprowadzono badanie z udziałem 88 chorujących na koronawirusa i wykazano, że ponad 20% miało objawy skórne w postaci nieokreślonej osutki [7]. Kolejne badanie przekrojowe objęło 678 pacjentów z dodatnim wynikiem testu na COVID-19. U 53 pacjentów stwierdzono zapalne objawy skórne związane z COVID-19. Najczęstszym objawem była osutka rumieniowa, zaobserwowana u 70% chorych [8]. W badaniu przeprowadzonym w Hiszpani kryteria włączenia spełniło 666 pacjentów, z niewielką przewagą kobiet (58%). U ponad 45% chorych wystąpiła jedna lub więcej manifestacja skórno-słuzówkowa [9]. Metaanaliza włączająca ponad 300 opublikowanych artykułów, przeprowadzona wśród 1593 pacjentów z podejrzeniem COVID-19, potwierdziła występowanie zmian skórnych w 957 (60,1%) przypadkach. Najczęściej zgłaszaną manifestacją skórną, obserwowaną u 48% pacjentów, były zmiany w postaci podobnej do odmrożenia. Większość z tych raportów pochodziła z Zachodu i wskazywała, że zmiany skórne występowały częściej w populacjach europejskich i amerykańskich niż w Azji lub innych regionach [10].

Objawy skórne dotyczą wszystkich grup wiekowych, również dzieci [11]. Głównym wyzwaniem w oszacowaniu częstości występowania objawów skórnych w COVID-19 jest rozpowszechnienie tych objawów u pacjentów w populacji ogólnej chorujących na przewlekłe choroby skóry. Trudności w różnicowaniu chorób, błędne diagnozy i różnice geograficzne w zgłaszaniu przypadków przyczyniają się do dużej zmienności epidemiologicznej.

PATOFIZJOLOGIA

Mechanizmy, za pomocą których SARS-CoV-2 powoduje objawy w różnych narządach, w tym w skórze, są złożone i nie zostały jeszcze w pełni poznane. Ryzyko związane z rozwojem infekcji narządu przez wirus SARS-CoV-2 przypisuje się głównie obecności receptorów wirusowych – ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę 2) i TMPRSS2 (transbłonowa proteaza serynowa 2) – znajdujących się na powierzchni atakowanych komórek. ACE2 lokalizuje się najczęściej w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, co wyjaśnia wysoką podatność płuc na COVID-19. W niektórych badaniach wykazano, że ACE2 jest wykrywalny w warstwie podstawnej naskórka. Prawdopodobnie wynika to z ekspresji ACE2 w komórkach śródbłonka naczyń włosowatych skóry, a nie w samych keratynocytach. Zajęcie skóry jest pośrednie i następuje z powodu infekcji komórek śródbłonka naczyń skórnych [12]. Zaburzenia naczyniowe, takie jak zapalenie naczyń, mikrowaskulopatia, mikrozakrzepica i neoangiogeneza, mogą prowadzić do osutki skórnej w COVID-19 [13, 14]. Drugą teorią, która tłumaczy związek wirusa COVID-19 i jego skórne manifestacje, jest zastrzona odpowiedź immunologiczna wywołana poprzez aktywację komórek tucznych i bazofilów, czego skutkiem będzie pojawienie się osutki [15]. Proces chorobowy wywołany przez COVID-19 może dotyczyć zarówno pacjentów z uszkodzoną w wyniku innych chorób barierą naskórkową, jak i tych ze zdrową skórą. Opublikowano badania sprawdzające obecność wirusa za pomocą techniki łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w wycinkach pobranych od pacjentów z objawami skórными związanymi z COVID-19. Większość próbek nie wykazało ekspresji wirusa. Z cytowanych badań wypływa wniosek, że zmiany skórne związane z COVID-19 można przypisać ubocznemu efektowi aktywacji układu odpornościowego, a nie bezpośrednim wirusa, lub że zmiany skórne nie są związane z infekcją [16, 17].

MANIFESTACJE SKÓRNE U DOROSŁYCH

Spektrum kliniczne objawów skórnych związanych z COVID-19 jest niejednorodne i złożone. Na podstawie badań przeprowadzonych dotychczas w różnych popula-

acjach chorych można zauważyć powtarzalność charakteru zmian skórnych towarzyszących COVID-19. Badanie z Hiszpanii przeprowadzone wśród 375 pacjentów było jednym z pierwszych, w którym podjęto się klasyfikacji objawów skórnych współwystępujących z COVID-19. Przedstawiono 5 wzorców klinicznych wraz z częstością występowania. Wyróżniono wykwity plamkowo-grudkowe (47%), zmiany o charakterze pseudoodmrożeń (19%), pokrzywki (19%) oraz martwice (6%) [18]. Kolejna przeprowadzona analiza uwzględniła 507 przypadków chorych z objawami skórными ze znaczną przewagą Europejczyków (96,25%). Najczęstszą zmianą skórną był rumień, który obserwowano u 224 (44,18%) pacjentów. Zmianę stwierdzono na tułowiu, kończynach, okolicach zgięć, twarzy i błonach śluzowych. Zmiany przypominające odmrożenia opisano u 100 (19,72%) pacjentów. Zmiany pokrzywkopodobne wystąpiły u 83 (16,37%) pacjentów i najczęściej pokrywały całą powierzchnię tułowia. Ponadto opisano inne objawy, takie jak pęcherzyki (66, 13,02%), martwica (31, 6,11%) i wybroczyny (8, 1,58%). Warto dodać, że 227 (44,77%) pacjentów skarżyło się na znaczny świąd [19]. Istnieją różnice geograficzne w morfologii i częstości występowania zgłoszonych objawów skórnych związanych z COVID-19. Spośród 1211 pacjentów z objawami skórными związanymi z COVID-19 39 (3,1%) pacjentów pochodziło z populacji azjatyckiej, a 1172 (96,9%) pacjentów z Europy i Stanów Zjednoczonych. Pseudoodmrożenia były najczęstszą manifestacją skórną COVID-19 w Europie i Stanach Zjednoczonych, ale odnotowano tylko 1 przypadek w populacji azjatyckiej. Różnicę między częstością występowania objawów skórnych u Europejczyków i mieszkańców Stanów Zjednoczonych w porównaniu z Azjatami można przypisać zaniżeniu liczby zgłoszeń w krajach azjatyckich [20]. W 2021 r. opublikowano dużą analizę, w której zebrano dane 336 847 mieszkańców Wielkiej Brytanii korzystających z aplikacji „COVID Symptom Study”, która dostarcza informacje epidemiologiczne, laboratoryjne i kliniczne, w tym dotyczące obecności lub braku zmian skórnych zidentyfikowanych przez samych użytkowników. Pacjenci z COVID-19 potwierdzonym testem PCR stanowili 24 926 (7,4%) użytkowników, a 8,8% spośród nich zgłosiło zmiany skórne. Częstość występowania zmian skórnych była istotnie wyższa u osób z dodatnim wynikiem testu na SARS-CoV-2. Wykorzystując pulę badanych, zebrano 11 544 ankiety. Wśród nich 694 (6%) miało potwierdzoną diagnozę COVID-19 z towarzyszącymi objawami skórными. Większość w tej grupie zgłaszała wystąpienie zmian skórnych łącznie lub wkrótce po objawach ogólnych, 17% podało, że zmiany skórne pojawiły się przed objawami ogólnoustrojowymi, a u 21% manifestacja skórna była jedynym zgłoszonym objawem. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia, jakie miało

badanie, głównie fakt, że pacjent sam oceniał swoje objawy [21]. Różnorodność manifestacji skórnych towarzyszących COVID-19 powoduje, że niezwykle trudno jest stworzyć uniwersalną klasyfikację, która jednoznacznie opisałaby charakterystykę wykwitów na skórze. Wśród opublikowanych artykułów dotyczących klasyfikacji zmian skórnych dominują poniższe grupy (tab. 1).

ZMIANY PSEUDOODMROŻENIOWE (CHILBLAIN-LIKE LESION)

Osutka skórna podobna do odmrożenia, której może towarzyszyć plamica, dotyczy głównie młodszych pacjentów. Najczęściej przebiega bez dodatkowych dolegliwości, ale może się pojawić swędzenie i ból [22]. Częstość występowania osutki wykazuje zmienność w zależności od szerokości geograficznej. Spośród 318 pacjentów z pseudoodmrożeniami pochodzących łącznie z 8 różnych krajów 89% było rasy białej, a tylko 0,7% rasy czarnej lub Afroamerykanów. Zmiany w postaci odmrożeń były najczęstszymi objawami skórnymi COVID-19 w Europie i Stanach Zjednoczonych, ale nie zgłoszono żadnych przypadków w Chinach [23]. Badanie z udziałem 63 włoskich pacjentów ze zmianami podobnymi do odmrożenia wykazało, że stopy (85,7%) były najczęstszą lokalizacją zmian skórnych, następnie dłonie i stopy (7%) i same dłonie (6%). Mediana wieku badanych pacjentów wyniosła 14 lat (zakres: 12–16 lat) i nie stwierdzono różnic w częstości występowania objawu pod względem płci [24]. Według włoskiego badania przeprowadzonego

w grupie 200 pacjentów zmiany przypominające odmrożenie trwały dłużej niż inne skórne objawy, występowały w młodszej grupie wiekowej i stanowiły mniejsze ryzyko rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej [25].

ZMIANY PLAMKOWO-GRUDKOWE

W wielu badaniach zmiany te podawane są jako najczęstszy objaw COVID-19 na skórze [18]. Wykazują bardzo niespecyficzny obraz kliniczny, mogą obejmować osutkę, rozlane grudki lub rumień wielopostaciowy [26]. Zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych dni ogólnych objawów infekcji wirusowej. Korelują z łagodnymi stanami ogólnoustrojowymi i często samoistnie ustępują w czasie 7 do 10 dni, bez konieczności specjalnego leczenia.

ZMIANY POKRZYWKOWE

Infekcje, w tym wirusowe, są znanymi czynnikami wywołującymi zmiany pokrzywkowe. Infekcja SARS-CoV-2 może być nowym czynnikiem wyzwalającym. Jedną z postulowanych hipotez dotyczących patogenezy pokrzywki w COVID-19 była indukowana wirusem degranulacja komórek tłuszcznych, w wyniku której SARS-CoV-2 wnika do komórek naczyńnych za pośrednictwem enzymu konwertującego angiotensynę 2. Odkładanie się kompleksów antygen–przeciwciała prowadzi do aktywacji dopełniacza, degranulacji komórek tłuszcznych i uwalniania bradykininy [27]. Dodatkowo nie tylko sama infekcja, lecz także stres emocjonalny związany z COVID-19 może

TABELA 1. Główne objawy skórne związane z COVID-19 [38]

Zmiany	Obraz dermatologiczny	Częstość występowania	Zakres wieku	Obraz ogólny	Początek zmiany
zmiany plamkowo-grudkowe	osutka, grudka, łupież różowaty, rumień wielopostaciowy	9–47%	dorośli ludzie	łagodny: lekki	0–14 dni
zmiany o charakterze odmrożeń	brudne plamki na kończynach	18–75%	dzieci i młodzież	łagodny lub bezobjawowy	po 10–14 dniach
pokrzywka	pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	9–30%	dorośli ludzie	łagodny: lekki	przed lub 0–14 dni
zmiany pęcherzykowe	podobne do ospy wietrznej	9–15%	dorośli ludzie	łagodny do umiarkowanego	przed lub 0–7 dni
wybroczyny lub plamice	małe, nieblednące po ucisku plamki	4–9%	osoby starsze	ciężki: silny	po 10–14 dniach
siność siatkowata	ciemne plamy tworzące pełne pierścienie otaczające białe środki	4–6%	dorośli ludzie	łagodny do ciężkiego	po 10–14 dniach
niedokrwienie dystalne lub martwica	martwica części dystalnych kończyn	4–8%	osoby starsze	ciężki: silny	po 10–14 dniach

być jednym z możliwych wyjaśnień pokrzywki u pacjentów [28]. W piśmiennictwie opisano przypadki pacjentów, u których pokrzywka była objawem poprzedzającym pojawienie się klasycznych objawów ogólnych lub jedyną manifestacją COVID-19 [29, 30].

ZMIANY PĘCHERZYKOWE

Pojedyncze pęcherzyki, wykwity pęcherzowe, zmiany podobne do ospy występują głównie na tułowiu w postaci małych jednokształtnych pęcherzyków. Mogą również zajmować dłonie i stopy. Osutka podobna do ospy wietrznej została zgłoszona jako rzadki objaw skórny dotyczący głównie tułowia w serii przypadków 22 pacjentów z COVID-19. Objawy były zwykle łagodne, ze świadem rozpoczynającym się 3 dni po wystąpieniu objawów ogólnoustrojowych i ustępującym do 8. dnia [31]. Analiza klinicznego oraz histologicznego obrazu pęcherzykowych zmian skórnych u pacjentów z COVID-19 na podstawie 3 przypadków pokazuje, że zmiany te mają niewiele wspólnego z ospą wietrzną, podobnie jak z innymi znanymi osutkami wirusowymi [32]. W celu dokładnego rozpoznania osutki wietrzнопodobnej związanej z COVID-19 wydaje się konieczne wykluczenie wirusa opryszczki pospolitej 1, wirusa opryszczki pospolitej 6, wirusa Epsteina-Barr oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca [31].

WYBRO CZYNY LUB PLAMICE

Zmiany o charakterze wybroczyń lub plamicy należą do rzadko występujących na tle innych objawów skórnych. We francuskim badaniu obejmującym 277 pacjentów osutkę tego typu stwierdzono w 3% przypadków [33]. Najczęściej zmiany występują u pacjentów w średnim wieku, którzy przechodzą ciężkie zakażenia COVID-19. Zwykle opisywane są jako małe, czerwone lub fioletowe plamki, które nie bledną pod wpływem ucisku. Wśród potencjalnych przyczyn wyróżnia się m.in. dysfunkcję płytek krwi, zaburzenia krzepnięcia i utratę integralności naczyń.

SINOŚĆ SIATKOWATA

To zaburzenie naczynioruchowe najczęściej dotyczy kończyn. Objawia się utrwalonym, nierównomiernie rozsiannym skurczem tętniczek z rozszerzeniem przepelnionych żylną krwią żyłek tworzących siną mozaikę na skórze. Zmiany tego typu są często łagodne, przemijające i nie wiążą się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw siności siatkowatej nie są w pełni poznane. Wśród potencjalnych przyczyn wymienia się etiologię neurogenną, mikrozakrzepową lub zależną od kompleksów immunologicznych [34].

NIEDOKRWIENIE DYSTALNE LUB MARTWICA

Są rzadkimi objawami związanymi z ciężkimi stanami ogólnoustrojowymi, które występują głównie u pacjentów w podeszłym wieku, hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii, z licznymi chorobami współistniejącymi i zmianami laboratoryjnymi (koagulopatie, podwyższone poziomy D-dimerów). Często korelują z incydentami zakrzepowymi (zakrzepica żył głębokich, udar niedokrwienny, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe), które odpowiadają za wysoką śmiertelność w tej grupie [18, 35, 36].

Aby scharakteryzować różnorodność skórnych objawów COVID-19 Amerykańska Akademia Dermatologii stworzyła międzynarodowy rejestr przypadków skórnych objawów COVID-19. W rejestrze zebrano 716 przypadków u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 zgłoszonych w 31 krajach w ciągu miesiąca przez lekarzy z różnych specjalności. Mediana wieku pacjentów wynosiła 44 lata, z czego 54% stanowiły kobiety. U 171 pacjentów z COVID-19 potwierdzonym laboratoryjnie najczęstszymi morfologiami były manifestacje odropodobne (22%), pseudoodmrożenia (18%), pokrzywka (16%), rumienie plamkowe (13%), zmiany pęcherzykowe (11%), zmiany grudkowo-ślaskonabłonkowe (9,9%) i plamica siatkówkowata (6,4%). Sześć doniesień dotyczyło błon śluzowych (4 błony śluzowej jamy ustnej i 2 spojówek). Wykwity odropodobne często obejmowały tułów i powodowały świąd. Zmiany o charakterze pseudoodmrożenia lokalizowały się najczęściej na stopach i dłoniach, powodując ból i pieczenie [34]. Początek i przebieg zmian skórnych związanych z zakażeniem SARS-CoV-2 jest zmienny i trudny do przewidzenia. Zmiany skórne mogą poprzedzać, pokrywać się lub następować po objawach COVID-19. Większość objawów skórnych rozpoczyna się jednocześnie z objawami ogólnymi. Odnotowano jednak przypadki, w których zmiany skórne były pierwszymi manifestacjami choroby, co wskazuje na możliwe znaczenie zmian skórnych jako markera dla wczesnej diagnozy COVID-19 [34]. Różnicowanie osutki skórnej towarzyszącej COVID-19 z infekcją wirusową lub reakcją na leki sprawia wiele trudności. Biopsja zmienionej chorobowo skóry może być pomocna w potwierdzeniu lub wykluczeniu diagnozy. Testy PCR zostały wykorzystane do wykrycia SARS-CoV-2 w próbkach skóry i mogą służyć jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne, szczególnie u pacjentów, u których serologia COVID-19 jest wielokrotnie ujemna [37].

Leczenie wykwitów skórnych związanych z COVID-19 jest w większości objawowe. Obejmuje stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych. W cięższych przypadkach podaje się doustnie steroi dy lub antybiotyki (głównie z grupy makrolidów). Niektóre

wykwity skórne ustępują samoistnie, wówczas terapia farmakologiczna nie jest potrzebna [38, 39].

ZMIANY OBEJMUJĄCE ŚLUZÓWKI

W przypadku choroby SARS-CoV opisano również zmiany skórno-śluzówkowe. W błonie śluzowej jamy ustnej u pacjentów z chorobą COVID-19 występowały zmiany wybroczynowe, plamkowe i plamisto-wybroczynowe. Najczęściej towarzyszyła im osutka skórna [40]. Kilku autorów donosiło o owrzodzeniu jamy ustnej, podobnym do nawracającej opryszczki zwykłej lub nawracającego aftowego zapalenia jamy ustnej. Hipotezy patogenetyczne koncentrują się na zakrzepicy w małych i średnich naczyniach [41]. Zespół dermatologów pracujących w szpitalu polowym w Madrycie przeprowadził badanie w grupie 666 pacjentów z COVID-19. U 304 (45,7%) pacjentów występował jeden lub więcej objawów śluzówkowo-skórnych. W 78 (25,65%) przypadkach zaobserwowano zmiany w jamie ustnej, w tym przemijające zapalenie brodawek językowych (11,5%), zapalenie języka (6,6%) oraz aftowe zapalenie jamy ustnej (6,9%). Uczucie pieczenia odnotowano u 5,3% pacjentów, a zaburzenia smaku były często związane z chorobą [9]. Potwierdzenie ekspresji zarówno receptora ACE2, jak i komórkowej proteazy serynowej TMPRSS2 na komórkach powierzchni oka powoduje, że spojówka jest podatna na zakażenie SARS-CoV-2 [42]. Częstość występowania zapalenia spojówek u pacjentów z COVID-19 waha się od 0,8% do 4,8% [43]. Poza charakterystycznymi objawami zapalenia spojówek (uczucie ciała obcego, swędzenie i czasami światłowstręt) u pacjentów opisywano obustronne, łagodne przekrwienie oraz zmiany pęcherzykowe.

PODSUMOWANIE

SARS-CoV-2 stał się pandemią w marcu 2020 r. Infekcja może przebiegać bezobjawowo. Najczęstszym narządem zajęтым przez chorobę są płuca. Do objawów zgłaszanych przez pacjentów należą m.in. kaszel, duszność i gorączka. Naukowcy prowadzą szereg badań w celu wyjaśnienia i klasyfikacji klinicznych manifestacji COVID-19. Zakażenie SARS-CoV-2 może współwystępować z objawami skórnymi. Rzeczywista częstość występowania zmian skórnych w piśmiennictwie jest bardzo zmienna (0,2% do 45%), a systematyczne badania przeglądowe wskazują na częstość bliską 6%. Należy podkreślić, że nie wszyscy pacjenci, którzy zgłaszali objawy skórne, mieli potwierdzoną diagnozę SARS-CoV-2. W różnicowaniu objawowych manifestacji skórnych istotne jest, aby wykluczyć wykwity skórne wywołane wirusami innymi niż SARS-CoV-2 lub lekami przepiszanymi do leczenia tej infekcji. W literaturze istnieje kilka hipotez dotyczących mechanizmów

patofizjologicznych leżących u podstaw zmian skórnych. Uważa się, że te same mechanizmy odpowiedzialne za chorobę w głównych narządach docelowych działają również w skórze, chociaż nie są jeszcze w pełni wyjaśnione. W piśmiennictwie opisano liczne próby podsumowania objawów skórnych w COVID-19, jednak na ten moment nie obowiązuje standardowa, jednolita klasyfikacja oraz nie wyróżniono skórnego objawu patognomicznego. Najczęstszymi objawami dermatologicznymi są zmiany pseudoodmrożeniowe oraz zmiany plamkowo-grudkowe, rzadziej występują osutki w postaci pokrzywki i zmiany pęcherzykowe. Wybroczyny i objawy naczyniowe najrzadziej współwystępują z COVID-19. Wydaje się, że objawy na kończynach są częstsze niż na tułowie i twarzy. Zmiany skórne zwykle występują jednocześnie z objawami ogólnymi i rzadko mogą je poprzedzać. Ciężki stan ogólny pacjenta najczęściej koreluje ze zmianami naczyniowymi, wybroczynami i martwicą. Pozostałe manifestacje skórne zgłaszają pacjenci w przebiegu łagodnego lub bezobjawowego COVID-19. Opis objawów śluzówkowo-skórnych związanych z COVID-19 omówiony w tym artykule może być pomocny we wczesnym rozpoznawaniu objawów skórnych związanych z poważnymi powikłaniami (martwica, plamica) oraz ustaleniu trafnego i szybkiego postępowania niezbędnego do poprawy stanu pacjenta. Wiedza specjalistów z różnych dziedzin na temat skórnych objawów COVID-19 może mieć kluczowe znaczenie dla wczesnej diagnozy i prowadzić do możliwie lepszego rokowania u pacjentów z COVID-19.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Huang C Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
- Lovato A, de Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J* 2020; 99: 569-76.
- Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2020; 147: 104390.
- Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: e177.
- Henry D, Ackerman M, Sancelme E, et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e244-5.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e212-3.

8. 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: 674-5.
9. Nuno-Gonzalez A, Martin-Carrillo P, Magaletsky K, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. *Br J Dermatol* 2021; 184: 184-5.
10. Perna A, Passiatore M, Massaro A, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol* 2021; 60: 547-53.
11. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 444-50.
12. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020; 251: 228-48.
13. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e451-2.
14. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: e57-60.
15. Criado PR, Pagliari C, Carneiro FRO, Quaresma JAS. Lessons from dermatology about inflammatory responses in Covid-19. *Rev Med Virol* 2020; 30: e2130.
16. García-Gil MF, Monte-Serrano J, García García M, et al. Absence of SARS-CoV-2 RNA detection in tissue samples of COVID-19-related cutaneous lesions analyzed by real-time RT-PCR. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e318-21.
17. Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, et al. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e546-8.
18. 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; 183: 71-7.
19. Zhao Q, Fang X, Pang Z, et al. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 2505-10.
20. Tan SW, Tam YC, Oh CC. Skin manifestations of COVID-19: a worldwide review. *JAAD Int* 2021; 2: 119-33.
21. Visconti A, Bataille V, Rossi N, et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol* 2021; 184: 880-7.
22. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 pandemic. *Int J Dermatol* 2020; 59: 739-43.
23. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 486-92.
24. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e291-3.
25. Marzano AV, Genovese G, Moltrasio C, et al. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: an Italian multicenter study of 200 adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84: 1356-63.
26. Janah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to SARS-CoV-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e373-5.
27. Kaushik A, Parsad D, Kumaran MS. Urticaria in the times of COVID-19. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13817.
28. Pathania YS. Urticaria and COVID-19 infection: a critical appraisal. *J Dermatol Treat* 2022; 33: 1777.
29. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e236981.
30. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodriguea M, Valero-Lopez I, et al. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep* 2020; 6: 498-9.
31. 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; 83: 280-5.
32. Mahé A, Birckel E, Merklen C, et al. Histology of skin lesions establishes that the vesicular rash associated with COVID-19 is not 'varicella-like'. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e559.
33. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 667-70.
34. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1118-29.
35. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 820-2.
36. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020; 220: 1-13.
37. Jamiolkowski D, Mühleisen B, Müller S, et al. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostics: a case report. *Lancet* 2020; 396: 598-9.
38. Seque CA, Enokihara MMSES, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol* 2022; 97: 75-88.
39. Atzori L, Recalcati S, Ferrel C, et al. COVID-19-related skin manifestations: update on therapy. *Clin Dermatol* 2021; 39: 920-6.
40. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, et al. Enanthem in patients with COVID-19 and skin rash. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 1134-6.
41. Rochefort J, Chaux AG. Oral mucosal lesions and Covid-19: symptoms and/or complication? *J Oral Med Oral Surg* 2021; 27: 23.
42. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, et al. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf* 2020; 18: 537-44.
43. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf* 2020; 18: 360-2.