

Manifestaciones cutáneas secuenciales de COVID-19

Evolution of cutaneous manifestations of COVID-19.

Rita Cabezas-Olea,¹ Elena Conde-Montero,² Jaime Company-Quiroga,² Soledad R Alonso-García,³ Cristina de las Peñas-González,³ Javier Casado,¹ Mariano Ulla-Anes,¹ Pablo de la Cueva-Dobao,² Juan Torres-Macho¹

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 se notificaron los primeros casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan, China.¹ El patógeno SARS-CoV-2 se aisló en muestras respiratorias de pacientes sintomáticos y paucisintomáticos.²

Se han descrito varias manifestaciones cutáneas asociadas con la infección por COVID-19, pero la mayoría de los casos y series de casos comunicados carecen de estudio histológico. Se ha publicado una descripción y clasificación exhaustiva de los diferentes tipos de lesiones.³ Las lesiones pueden clasificarse como eritema acral con vesículas o pústulas (pseudoperniosis), otras erupciones vesiculares, lesiones urticariales,

BACKGROUND

In December 2019, the first cases of pneumonia with unknown cause were reported in Wuhan, China.¹ The pathogen SARS-CoV-2 was isolated from respiratory samples from symptomatic and paucisymptomatic patients.²

Several cutaneous manifestations associated with COVID-19 infection have been described, but most of the cases and case series reported lack histological examination. A comprehensive description and classification of different types of lesions has been published.³ Lesions may be classified as acral areas of erythema with vesicles or pustules (pseudo-chilblain), other vesicular eruptions, urticarial

¹ Departamento de Medicina Interna.
² Departamento de Dermatología
³ Departamento de Histopatología.
Hospital Universitario Infanta Leonor y Virgen de la Torre, Madrid, España.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: marzo 2021

Correspondencia

Elena Conde Montero
elenacondemontero@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Cabezas-Olea R, Conde-Montero E, Company-Quiroga J, Alonso-García SR, et al. Manifestaciones cutáneas secuenciales de COVID-19. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (3): 450-458.
<https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i3.5793>

erupciones maculopapulares y livedo o necrosis.³

La erupción eritematosa y la urticaria localizada-generalizada parecen ser las manifestaciones más comunes en los casos agudos graves. Sin embargo, con base sólo en el examen clínico, puede ser difícil distinguir la causa subyacente de estas lesiones cutáneas, que puede ser no sólo la infección viral sino también la nueva medicación prescrita.^{4,5}

En una serie de casos italiana de 88 pacientes con COVID-19, el 20.4% de ellos tenían manifestaciones cutáneas y aparentemente no había correlación con la gravedad de la enfermedad.⁵ El autor concluye que las manifestaciones cutáneas son similares a la afectación cutánea que se produce durante las infecciones víricas comunes.⁵

Hasta donde sabemos, no se ha descrito la presentación evolutiva de diferentes tipos de manifestaciones cutáneas en un mismo paciente. Comunicamos el caso de un paciente diagnosticado de COVID-19, que primero manifestó un exantema eritemato-purpúrico y posteriormente lesiones livedoides en ambos muslos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 85 años, con antecedentes personales de hipertensión, diabetes mellitus y fibrilación auricular de reciente diagnóstico anticoagulado con heparina de bajo peso molecular, acudió al servicio de urgencias por mareo reciente sin sensación de movimiento o giro de objetos. Un análisis de sangre mostró elevación del dímero D, por lo que se realizó una angiografía por TC. Como se encontraron signos de neumonitis vírica, se descartó embolia pulmonar y se realizó una PCR del exudado nasofaríngeo que confirmó la infección por SARS-CoV-2. Se inició tratamiento con hidroxycloroquina y ceftriaxona durante 10 días y azitromicina durante 5 días.

lesions, maculopapular eruptions, and livedo or necrosis.³

Erythematous rash and localized/widespread urticaria seem to be the most common manifestation in acute severe cases. However, based only on clinical examination, it may be difficult to distinguish the underlying cause of these skin lesions, which can be not only the viral infection but also the new medication prescribed.^{4,5}

In an Italian descriptive case series of 88 COVID-19 patients, 20.4% of them presented with skin manifestations and there was apparently no correlation with disease severity.⁵ The author concludes that skin manifestations are similar to cutaneous involvement occurring during common viral infections.⁵

As far as we know, the evolutionary presentation of different types of skin manifestations in the same patient has not been described. We present a patient diagnosed with COVID-19, who firstly presented with an erythematopurpuric exanthem and afterwards developed livedoid lesions on both thighs.

CLINICAL CASE

A 85-year old man, with personal history of hypertension, diabetes mellitus and atrial fibrillation of recent diagnosis anticoagulated with low molecular weight heparin, presented to the emergency department due to recent dizziness without false sense of motion or spinning. A blood test showed an elevation of D-dimer and therefore CT angiography was performed. As signs of viral pneumonitis were found, whereas pulmonary embolism was ruled out, a SARS-CoV-2-PCR of nasopharyngeal exudate was performed, confirming SARS-CoV-2 infection. It was scheduled a treatment with hydroxychloroquine and ceftriaxone for 10 days and azithromycin for 5 days.

Una semana después de iniciar el tratamiento, el paciente manifestó exantema eritematoso generalizado en el tronco, con máculas y pápulas coalescentes en los codos y las rodillas. En estas localizaciones la coloración de las lesiones se convirtió progresivamente en eritemato-purpúrica más intensa, tipo eritema multiforme. **Figura 1**

No se observó afectación palmoplantar ni de las mucosas. No aparecieron vesículas. En los resultados de la analítica, que incluían hemograma, coagulación y bioquímica, destacaron los valores de dímero D 1920 µg/L, proteína C reactiva 9.2 mg/L, ferritina 447 ng/mL y anticoagulante lúpico negativo.

Se realizó una biopsia para hematoxilina/eosina de una de las lesiones del muslo y se inició tratamiento con prednisona oral 0.5 mg/kg al día en pauta descendente durante dos semanas. El estudio histopatológico mostró espongiosis epidérmica con dermatitis de interfase e infiltrado linfocítico perivascular superficial sin eosinófilos, vasculitis leucocitoclástica ni trombosis de pequeños vasos.



Figura 1. Exantema eritematoso en el tronco y las extremidades con placas purpúricas coalescentes en las rodillas.

Figure 1. Erythematous exanthem on the trunk and limbs with purpuric coalescent plaques on the knees.

One week after starting the treatment, he developed an erythematous exanthem, widespread in the trunk and with coalescent macules and papules in elbows and knees. In these locations the lesions turned progressively into a more intense erythematopurpuric coloration, erythema multiforme-like. **Figure 1**

No palmoplantar or mucosal involvement was observed. No vesicles appeared. In the results of the blood test, including CBC, coagulation and biochemistry, the values that stood out are D dimer 1920 µg /L, C-reactive protein 9.2 mg/L, ferritin 447 ng/mL and negative lupus anticoagulant.

A biopsy was performed for haematoxylin/eosin from one of the thigh lesions and treatment with oral prednisone 0.5 mg/kg/day in a downward pattern was started for 2 weeks. Histopathological study showed epidermal spongiosis with interface dermatitis and superficial perivascular lymphocytic infiltrate without eosinophils, leukocytoclastic vasculitis or thrombosis of small vessels. Associated purpura was also found and no dermal mucin deposits. **Figure 2**

Histopathological findings highlight some microvascular platelet-rich aggregation in small dermal vessels without occlusive thrombi.

In the outpatient follow-up, one month after the onset of the cutaneous lesions, the rash had disappeared. However, the patient had recent asymptomatic livedoid lesions on both thighs. (**Figure 3**). We performed a biopsy of the purple reticulum area and from the central preserved skin. We observed a similar histological picture in both areas, with ectatic and some congested superficial small vessels and features suggesting the presence of platelet aggregates in the lumen of some of them, which was supported by immunostaining to anti-Von Willebrand's factor antibody

También se encontró púrpura asociada y ausencia de depósitos de mucina dérmica. **Figura 2**

Los hallazgos histopatológicos ponen de manifiesto cierta agregación plaquetaria en los pequeños vasos dérmicos sin trombos oclusivos.

En el seguimiento ambulatorio, un mes después del inicio de las lesiones cutáneas, la erupción había desaparecido. Sin embargo, el paciente tenía lesiones livedoides asintomáticas recientes en ambos muslos (**Figura 3**). Realizamos una biopsia de la zona del retículo púrpura y de la piel central conservada. Observamos un cuadro histológico similar en ambas zonas, con pequeños vasos superficiales ectásicos y algunos congestionados y rasgos que sugerían la existencia de agregados plaquetarios en el lumen de algunos de ellos, lo que fue apoyado por la inmunotinción con el anticuerpo contra el factor de Von Willebrand (**Figura 4**). En la analítica de este momento los hallazgos más destacables

(**Figura 4**). In the blood test at this time the most remarkable findings were D Dimer 600, Fibrinogen 594, and tryptase and antiphospholipid antibodies negativity.

DISCUSSION

Dermatologic manifestations have been described in case reports and case series.⁴⁻¹¹

Most reported cases lack histopathological exams and clinical pictures have been scarcely published.

The physiopathological mechanisms of COVID-19 cutaneous lesions are not yet well known, but some theories have suggested that the viral particles present in the cutaneous blood vessels could lead to a lymphocytic vasculitis.¹² Consequently, keratinocytes might be a secondary target after Langerhans cell

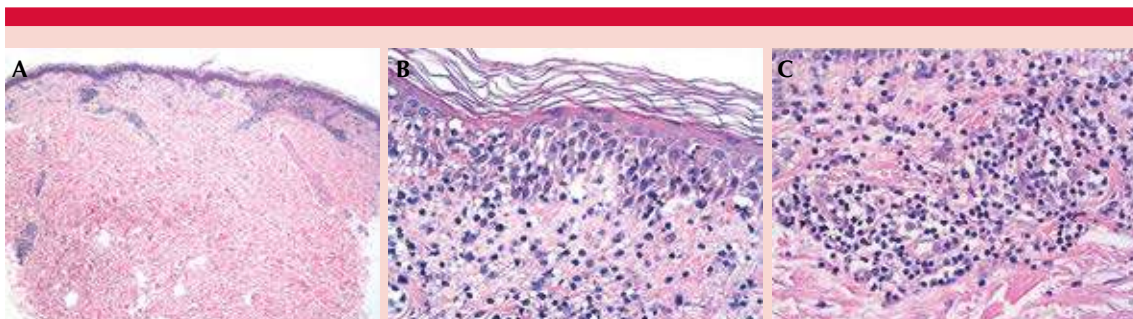


Figura 2. Tinción de hematoxilina y eosina. **A.** Vista panorámica de la piel que muestra infiltrados linfocíticos superficiales, de leves a moderados, con cambios focales en la interfase. **B.** A mayor aumento se observa espongiosis epidérmica y dermatitis vacuolar de interfase con manchado de la membrana basal. Se observa ortoqueratosis normal en forma de cesta (20x). **C.** Infiltrado linfoplasmocítico moderado sin eosinófilos que recubre pequeños vasos, sin depósito de fibrina ni vasculitis leucocitoclástica. Se observa cierta extravasación eritrocitaria en la dermis superior (20x).

Figure 2. Hematoxylin and eosin. **A.** Panoramic view of the skin showing mild to moderate superficial perivascular lymphocytic infiltrates with focal interface changes. **B.** Higher magnification reveals epidermal spongiosis and vacuolar interface dermatitis with smudging of the basement membrane. A normal basket weave orthokeratosis was present (20x). **C.** Moderate lymphoplasmacytic infiltrate without eosinophils cuffing small vessels, without fibrin deposition or leucocytoclastic vasculitis. There was some erythrocyte extravasation in the upper dermis (20x).

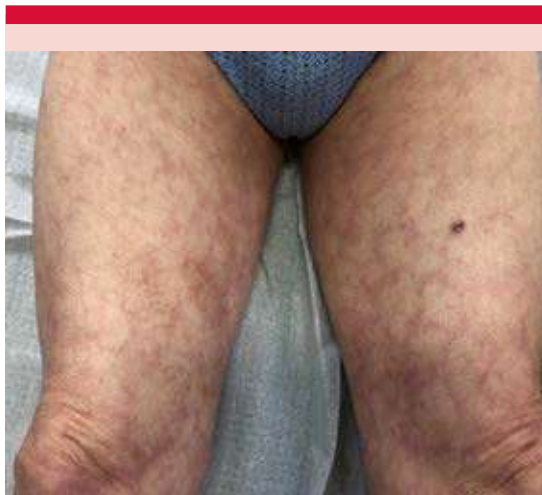


Figura 3. Lesiones livedoides en la cara anterior de ambos muslos.

Figure 3. Livedoid lesions on the anterior face of both thighs.

activation, inducing a spectrum of different clinical manifestations.⁷

The largest published case series is a Spanish nationwide case collection survey of images and clinical data.⁴ In this study, 5 clinical patterns were described by consensus and the association of these patterns with patient demographics, timing in relation to symptoms of the disease, severity, and prognosis was also analysed. Lesions were be classified as acral areas of erythema with vesicles or pustules (Pseudo-chilblain) (19%), other vesicular eruptions (9%), urticarial lesions (19%), maculopapular eruptions (47%) and livedo or necrosis (6%). Vesicular eruptions appear early in the course of the disease (15% before other symptoms). The pseudo-chilblain pattern frequently appears late in the evolution of the COVID-19 disease (59% after other symp-

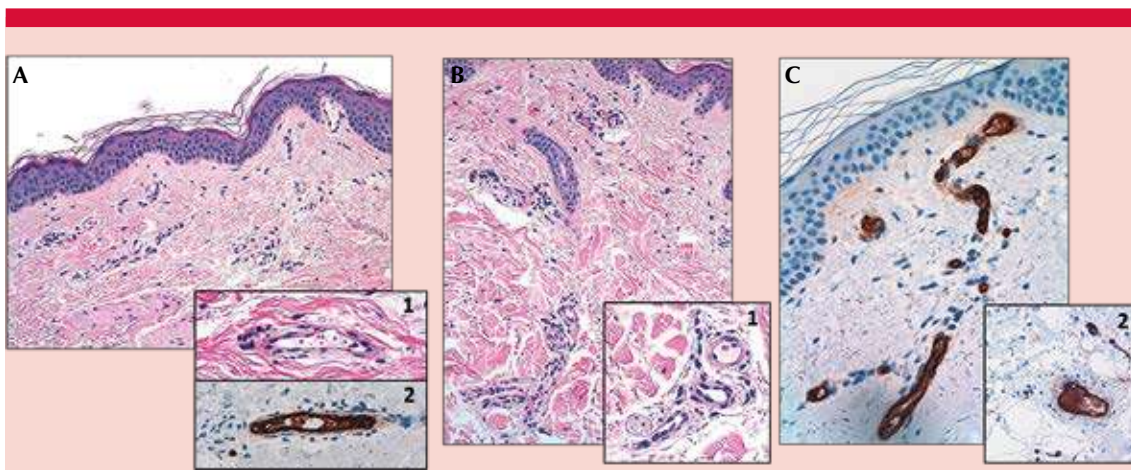


Figura 4. A. Las características histopatológicas revelan escaso infiltrado linfóide perivascular sin alteración epidérmica suprayacente. Pequeño vaso dérmico con lúmenes abiertos (1) y algunas evidencias de agregación de plaquetas resaltadas por la inmunotinción al factor de Von Willebrand (2 y C, 40x). **B.** Hay vasos ectásicos y congestionados sin vasculitis ni trombos oclusivos (tinción de hematoxilina y eosina).

Figure 4. A. Histopathological features reveals sparse perivascular lymphoid infiltrate without overlying epidermal alteration. Inset. Small dermal vessel with open lumina (1) and some evidence of platelets aggregation highlighted by immunostaining to anti-Von Willebrand's factor (2 and C, 40x). **B.** There are ectatic, congested vessel without vasculitis or occlusive thrombi (hematoxylin and eosin stain 20x).

fueron dímero D 600, fibrinógeno 594 y negatividad de triptasa y anticuerpos antifosfolipídicos.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones dermatológicas se han descrito en diferentes series de casos.⁴⁻¹¹

La mayoría de los casos notificados carecen de exámenes histopatológicos y los cuadros clínicos apenas se han publicado.

Los mecanismos fisiopatológicos de las lesiones cutáneas por COVID-19 aún no se conocen bien, pero algunas teorías sugieren que las partículas víricas presentes en los vasos sanguíneos cutáneos podrían dar lugar a una vasculitis linfocítica.¹² En consecuencia, los queratinocitos podrían ser una diana secundaria tras la activación de las células de Langerhans, induciendo un espectro de manifestaciones clínicas diferentes.⁷

La mayor serie de casos publicada es un estudio de recopilación de casos a nivel nacional de imágenes y datos clínicos.⁴ En este estudio se describieron por consenso cinco patrones clínicos y también se analizó la asociación de estos patrones con los datos demográficos de los pacientes, el tiempo en relación con los síntomas de la enfermedad, la gravedad y el pronóstico. Las lesiones se clasificaron como eritema acral con vesículas o pústulas (pseudoperniosis) (19%), otras erupciones vesiculares (9%), lesiones urticariales (19%), erupciones maculopapulares (47%) y livedo o necrosis (6%). Las erupciones vesiculares aparecen al principio de la enfermedad (15% antes que otros síntomas). El patrón de pseudoperniosis aparece con frecuencia en una fase tardía de la evolución de la enfermedad de COVID-19 (59% después de otros síntomas), mientras que el resto tiende a aparecer con otros síntomas de COVID-19. En estas series, la gravedad del COVID-19 muestra

toms), while the rest tend to appear with other symptoms of COVID-19. In these series, severity of COVID-19 shows a gradient from less severe disease in acral lesions to most severe in the latter groups. Results are similar for confirmed and suspected cases, both in terms of clinical and epidemiological findings.

Regarding maculopapular lesions, the authors of this Spanish study highlight that, as they are common and may have many different causes, isolated clinical description is not enough. Drug reactions may be an important and difficult differential diagnosis and the patients with these lesions had more severe disease and received more drugs. In fact, the exanthem that we have presented could be clinically misdiagnosed as a drug-induced exanthem.

In these Spanish study, livedoid lesions were relatively uncommon, and mostly appeared in elderly and patients. The manifestations of COVID-19 in this group were more variable, including transient livedo, with some suffering COVID-19 that did not require hospitalization.

Livedo is one type of presentation of vascular skin disorders in COVID-19 patients. The pathophysiology of these spectrum of vascular lesions is unclear but may include drugs, infections, metabolic diseases, immune dysregulation, vasculitis, vessel thrombosis and neoangiogenesis.¹¹⁻¹³

Recently it has been described an increase of Factor VIII clotting activity and a massive elevation of von Willebrand factor (vWF) in a COVID-19 patient. This fact could support the theory that vWF may be a marker of endothelial damage, since it is normally stored in Weibel-Palade bodies within endothelial cells.¹⁴

Using anti-Von Willebrand factor antibody in our case we could demonstrate some

un gradiente desde la enfermedad menos grave en las lesiones acrales hasta la más grave en los últimos grupos. Los resultados son similares en los casos confirmados y en los sospechosos, tanto en lo que se refiere a la clínica como a los hallazgos epidemiológicos.

En cuanto a las lesiones maculopapulares, los autores de este estudio español destacan que, al ser comunes y poder tener muchas causas diferentes, la descripción clínica aislada no es suficiente. Las reacciones a fármacos pueden ser un importante y difícil diagnóstico diferencial y los pacientes con estas lesiones tenían una enfermedad más grave y recibían más fármacos. De hecho, el exantema que hemos comunicado podría ser diagnosticado clínicamente de forma errónea como un exantema inducido por fármacos.

En este estudio español, las lesiones livedoides eran relativamente infrecuentes y aparecían sobre todo en pacientes de edad avanzada. Las manifestaciones del COVID-19 en este grupo fueron más variables, incluyendo livedo transitorio en pacientes que no requirieron hospitalización.

La livedo es un tipo de manifestación de los trastornos vasculares de la piel en los pacientes con COVID-19. La fisiopatología de este espectro de lesiones vasculares no está clara, pero puede incluir fármacos, infecciones, enfermedades metabólicas, desregulación inmunológica, vasculitis, trombosis de los vasos y neoangiogénesis.^{11,12,13}

Recientemente se describió el aumento de la actividad de coagulación del factor VIII y la elevación masiva del factor von Willebrand (FvW) en un paciente con COVID-19. Este hecho podría apoyar la teoría de que el FvW puede ser un marcador de daño endotelial, porque normalmente se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade dentro de las células endoteliales.¹⁴

evidence of platelets aggregation in small vessels lumen that reflects the coagulation abnormalities present in COVID-19 infected patients and the increasing risk for thromboembolic events. Consequently, considering the available published data, prophylactic use of low molecular weight heparin could be justified in Covid-19 infected patients that retains cutaneous lesions.

As pointed out by some authors investigating critical biomarkers consistent with microvascular injury would be important to prevent thrombosis in COVID-19 infected patients.¹⁵

In the Spanish study previously mentioned, patients that may be classified in more than one pattern are very uncommon and authors suggest that, from their previous experience with cutaneous manifestations of viral diseases, a single virus can lead to several different clinical patterns, especially as different patterns do not coexist on the same patient. Some hypotheses to explain this polymorphism may be that some of them have alternative causes, or differences in the virus or the host.³

The novelty that our case involves is the clinical, histological and analytical description of a patient with COVID-19 that over time develops two types of skin manifestations.

The different evolutionary skin manifestations in the same patient may be under-diagnosed because, after hospitalization, we usually do not follow up these lesions.

Considering our clinical case, different sequential physio-pathological changes secondary to the viral infection could explain this evolution, but, at this moment, there are more questions than answers.

Utilizando el anticuerpo contra el factor von Willebrand en nuestro caso pudimos demostrar algunas evidencias de agregación de plaquetas en la luz de los vasos pequeños, que reflejan las anormalidades de coagulación presentes en los pacientes infectados con COVID-19 y el riesgo creciente de eventos tromboembólicos. En consecuencia, teniendo en cuenta los datos publicados disponibles, la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular podría estar justificada en los pacientes infectados por COVID-19 con lesiones cutáneas.

Como han señalado algunos autores, la investigación de biomarcadores de lesión microvascular sería importante para prevenir la trombosis en los pacientes infectados por COVID-19.¹⁵

En el estudio español mencionado los pacientes que pueden clasificarse en más de un patrón son muy infrecuentes y los autores sugieren que, a partir de su experiencia previa con las manifestaciones cutáneas de las enfermedades víricas, un solo virus puede dar lugar a varios patrones clínicos diferentes, especialmente porque los distintos patrones no coexisten en el mismo paciente. Una hipótesis para explicar este polimorfismo puede ser que algunos de ellos tengan causas alternativas o diferencias en el virus o en el huésped.³

La novedad que supone nuestro caso es la descripción clínica, histológica y analítica de un paciente con COVID-19 que con el tiempo desarrolla dos tipos de manifestaciones cutáneas.

Las diferentes manifestaciones cutáneas evolutivas en un mismo paciente pueden estar infradiagnosticadas porque, tras la hospitalización, no solemos hacer un seguimiento de estas lesiones.

Considerando nuestro caso clínico, diferentes cambios fisiopatológicos secuenciales secundarios a la infección viral podrían explicar esta evolución, pero, en este momento, hay más preguntas que respuestas.

REFERENCIAS

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020. doi. 10.1001/jama.2020.1097.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207. doi. 10.1056/NEJMoa2001316.
3. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036>.
4. Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, 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. doi. 10.1111/bjd.19163.
5. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. doi. 10.1111/jdv.16387.
6. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci* 2020. <https://doi.org/j.jdermsci.2020.04.0011>.
7. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad R. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patient affected by COVID-19 infection in Northern part of Italy. *J Dermatol Sci* 2020; 98 (2): 141-143. doi. 10.1016/j.jdermsci.2020.04.007.
8. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (6): e250-e251. doi. 10.1111/jdv.16474.
9. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, Pindado-Ortega C, et al. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e252-e254. doi. 10.1111/jdv.16470.
10. Mazzota F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19 (Mondays case). <https://www.ejpd.com/en/mondayscase>.
11. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (9): e451-e452. doi. 10.1111/jdv.16544.
12. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020; 183 (4): 729-737. doi. 10.1111/bjd.19327.
13. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, et al. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. doi. 10.1111/jdv.16589.

14. Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020; 190: 62. doi. 10.1016/j.thromres.2020.04.014.
15. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7 (6): e438-e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).

