

## Skin and SARS-CoV-2 in pediatrics

### Piel y SARS-CoV-2 en pediatría

María Claudia Ortega-López<sup>1</sup>

#### Abstract

The clinical presentation, disease course, and outcome of SARS-CoV-2 infection in pediatrics differ from the presentation in adults. In a review by Hoang et al., the prevalence of dermatological manifestations was estimated in 0.25% of a total of 2,445 children with confirmed COVID-19. Similarly, the prevalence of skin manifestations was reported in 3% of 100 children in the Parri's study. A systematic review by Shah et al. analyzed 13 studies with 149 children who met eligibility criteria. The acral erythematous maculopapular lesion was the most common, as well as erythema multiforme, varicella rash, and presentations similar to Kawasaki disease. The duration of the skin lesion was one to two weeks in 43%. Skin biopsy of 18 cases complete superficial and deep perivascular and paracrine lymphocytic infiltrate and lymphocytic vasculitis were reported. RT-PCR was positive in 13.8 % of the cases. The serological markers of herpes simplex virus and parvovirus B19 analyzed were negative, except for *Mycoplasma pneumoniae* in two of 20 cases. The pathophysiological mechanism of skin lesions secondary to SARS-CoV-2 infection has not yet been explained; likely to be a combination of one or more complex mechanisms, direct skin damages induced by the virus, vasculitis-like reactions either indirect or secondary injuries as a consequence of a systemic inflammatory reaction. Publications from years 2019 to 2021 are reviewed in PubMed as the main search source, using key words.

**Key words:** Skin. Pernio erythema. SARS-CoV-2. Vasculitis. Interleukins

#### Resumen

La presentación clínica, curso de la enfermedad y resultado de la infección por SARS-CoV-2 en pediatría difieren de los observados en adultos. En una revisión de Hoang *et al.* se estimó que la prevalencia de las manifestaciones dermatológicas fue de 0.25 % de un total de 2445 niños con COVID-19 confirmada. Según Parri, se documentó 3 % en 100 niños. En la revisión sistemática de Shah *et al.* se analizaron 13 estudios que incluyeron 149 niños que cumplieron con los criterios de elegibilidad. La lesión maculopapular eritematosa acral fue la más común, también el eritema multiforme, el exantema de la varicela y las presentaciones similares a enfermedad de Kawasaki. La duración de las lesiones cutáneas fue de una a dos semanas en 43 %. La biopsia de piel de 18 casos reveló infiltrado linfocítico perivascular, infiltrado paracrino superficial y profundo y vasculitis linfocítica. La RT-PCR fue positiva en 13.8 %. Los marcadores serológicos analizados de virus de herpes simple y parvovirus B19 fueron negativos, y fueron positivos para *Mycoplasma pneumoniae* en dos de 20 casos. El mecanismo fisiopatológico de las lesiones en piel secundarias a infección por SARS-CoV-2 aún no se ha podido explicar; es probable que se trate de la combinación de uno o más mecanismos complejos, daños cutáneos directos inducidos por el virus, reacciones vasculíticas o lesiones indirectas o secundarias como consecuencia de una reacción inflamatoria sistémica. Se revisaron las publicaciones de 2019 a 2021 en PubMed como fuente principal de búsqueda, para lo cual se utilizaron palabras clave.

**Palabras clave:** Piel. Eritema pernio. SARS-CoV-2. Vasculitis. Interleucinas

<sup>1</sup>Fundación Hospital Universitario Santa Fe de Bogotá, Departamento de Pediatría, Bogotá, Colombia

Correspondencia: María Claudia Ortega-López. [mcol19@yahoo.com](mailto:mcol19@yahoo.com)

Recibido: 2021-10-21

Aceptado: 2022-12-20

DOI: 10.29262/ram.v69i1.1000

## Introducción

Las lesiones cutáneas por SARS-CoV-2 suelen presentarse en niños y adolescentes saludables, rara vez en niños menores de 10 años y aparecen en los pies en 74 a 100 % de los casos, si bien también han sido descritas en manos y dedos.<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> Suelen ser múltiples, redondas y varían de tamaño, de pocos milímetros a centímetros, afectando a todo el dedo del pie, con una clara demarcación a nivel del metatarso-falange. Se han observado manchas, edema y lesiones eritematosas, violáceas o purpúricas, que pueden parecer infiltrantes. La piel periungueal y subungueal suele verse afectada. En la evolución posterior, las lesiones pueden tornarse vesiculobullosas o presentarse con costras de color púrpura oscuro o negro. La región plantar y la cara lateral de pies y talones también pueden estar afectadas con lesiones gruesas, equimóticas e infiltradas. Las manifestaciones “similares al sabañón” o al perniosis, descritas en una serie de pacientes franceses, presentaron similitudes con las lesiones observadas en interferonopatías tipo I, como el síndrome de Aicardi-Goutières y la vasculopatía de la infancia asociada a genes del estimulador del interferón.<sup>8</sup>

## Pruebas

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Cornidovirinae*, género beta, linaje B; tiene un diámetro de 60 a 140 nm con picos de 9 a 12 nm y dos proteínas de membrana de envoltura M y E. En imágenes electromicroscópicas, sus picos se asemejan a una corona solar, lo que le da el nombre de “coronavirus”. Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenario de sentido positivo envueltos con una nucleocápside de simetría helicoidal, que pueden infectar a seres humanos, aves y otros animales. La prueba de SARS-CoV-2 mediante PCR de hisopos nasofaríngeos ha sido negativa en casi todos los niños y adolescentes con perniosis relacionada con COVID-19. En 11 % de niños ingresados en el hospital por sospecha de COVID-19, la PCR para SARS-CoV-2 se informó positiva. Desde la clínica, las lesiones como sabañones o perniosis pueden constituir una manifestación tardía cuando el ARN viral ya no es detectable por laboratorio.<sup>9,10,11</sup>

## Posibles causas, manifestaciones clínicas, lesiones cutáneas

La hipótesis de interferonopatía tipo I inducida por virus ha demostrado que los pacientes con COVID-19 grave tienen una respuesta alterada al interferón (IFN) tipo I, aumento del factor de necrosis tumoral y producción de interleucinas. No obstante, los pacientes pediátricos con lesiones en piel como vesículas exhiben una fuerte respuesta de IFN-I, lo que atenúa la replicación viral.<sup>12,13,14</sup> Sin embargo, esta respuesta temprana de IFN-I podría inducir cambios microangiopáticos, produciendo una erupción similar al eritema perniosis del lupus eritematoso. Curiosamente, la perniosis es la característica

más constante de las interferonopatías tipo I; los hallazgos histológicos observados en el eritema perniosis ocasionado por COVID-19 son similares a los de la interferonopatía tipo I inducida por virus. La producción de IFN- $\alpha$  es mayor en niños y adultos jóvenes.<sup>6</sup> La respuesta innata, en particular la producción de IFN tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), constituye la primera línea de defensa contra múltiples infecciones virales. La perniosis rara vez se observa en pacientes con COVID-19 grave, lo que indica una buena respuesta inmunitaria, como en la infección por el virus de influenza.<sup>15,16</sup>

La hipótesis de trombosis/coagulopatía señala que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tienen un mayor riesgo de tromboembolismo, con niveles elevados de dímero D, presencia de trombos de fibrina en vasos pequeños y capilares distendidos en pulmón y corazón, así como desarrollo de isquemia acral, la cual se ha observado en autopsias. Las manifestaciones tromboticas complican la enfermedad solo en una minoría de pacientes con COVID-19.<sup>17,18</sup>

En la hipótesis de la vasculitis se postula que en la perniosis por COVID-19 se observa endotelitis o vasculitis linfocítica.<sup>19</sup> Se ha propuesto la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2) como receptor de membrana del SARS-CoV-2. Las células endoteliales tienen una expresión muy débil de ACE-2, no obstante, los pericitos tienen uno de los niveles de expresión más altos, por lo que son un buen candidato para explicar la inflamación secundaria microvascular e hipercoagulopatía por SARS-CoV-2.<sup>20</sup> La inmunotinción positiva para SARS-CoV-2 en células epiteliales de glándulas ecrinas puede explicarse por la presencia de ACE-2 en estas células.<sup>21</sup> La expresión de la ACE-2 ocurre en diferentes células: neumocitos tipo 2, enterocitos, macrófagos, células linguales, epitelio respiratorio ciliado, células claras, endotelio, túbulo renal proximal, adipocitos, queratinocitos y células de la epidermis; aumenta significativamente con la edad y es mayor en hombres. La distribución celular de ACE-2 es muy importante y ayuda a explicar la mayoría de los síntomas: anosmia, alteraciones del gusto, síntomas respiratorios, cardiovasculares, renales y cutáneos, entre otros.<sup>22</sup>

La primera y más frecuente manifestación cutánea en niños con infección por COVID-19 es la perniosis, la cual fue reportada en el mundo durante el primer pico de la pandemia; las lesiones fueron descritas en pacientes afectados con PCR positiva, en aquellos con sospecha de COVID-19 y en aquellos con un contacto SARS-CoV-2 positivo, con base únicamente en el contexto epidemiológico de la enfermedad. La relación definitiva entre COVID-19 y lesiones como eritema perniosis no fue completamente establecida, pero se interpretó como probable. La infección en humanos puede causar un espectro de condiciones médicas, desde resfriado común estacional hasta infecciones mortales. La presentación clínica general, resultado de la infección y manifestaciones cutáneas por SARS-CoV-2, difiere importantemente entre niños y adultos.<sup>23</sup>

Si bien las manifestaciones como urticaria, erupción maculopapular o erupción vesicular pueden ocurrir en personas de todas las edades, ciertas manifestaciones como la pernio, el eritema multiforme (EM) y las manifestaciones cutáneas del síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 (PIMS/MISC) se observan con mayor frecuencia en niños y jóvenes. El pernio clásico se define como lesiones cutáneas inflamatorias de las regiones acrales que persisten más de un día. Se caracteriza por máculas eritematosas y edematosas, nódulos y, a veces, placas ulceradas en la superficie dorsal de dedos, manos y pies. Las lesiones cutáneas se desencadenan por frío y rara vez se asocian a enfermedades del tejido conectivo o trastornos hematológicos malignos. Los pacientes generalmente informan dolor y picazón. El tratamiento es conservador y en general ocurre una resolución espontánea.<sup>24</sup>

Las manifestaciones similares a pernio durante la pandemia de COVID-19 difieren del pernio clásico al mostrar distribución semejante por sexos, ausencia de otros factores desencadenantes y afectación de los pies y, a veces, del tercio distal de las piernas. Los pacientes con pernio asociada a COVID-19 fueron en su mayoría jóvenes, confinados en casa sin antecedentes de pernio.<sup>25</sup> Curiosamente, la infección por SARS-CoV-2 se manifestó como una enfermedad menos grave en pacientes con pernio, manifestación cutánea acral diferente a las lesiones isquémicas acrales descritas en adultos con enfermedad pulmonar grave asociada a hipercoagulabilidad.<sup>26,27</sup>

Otras manifestaciones cutáneas incluyen EM, urticaria y síndrome multisistémico inflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki (EK). El EM es una afección aguda de hipersensibilidad autolimitada, caracterizada clínicamente por erupción cutánea distintiva con lesiones eritematosas simétricas, denominadas iris o lesiones en diana (Figura 1)<sup>28,29,30,31</sup> En niños, los patógenos implicados con mayor frecuencia en la EM son el virus del herpes simple (VHS) y *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>32</sup> Se ha observado una erupción similar a EM por SARS-CoV-2 en adultos y niños, con pápulas acrales

y lesiones en diana. En pacientes con lesiones similares a los pernios también se han observado erupciones asociadas como EM. En los niños, las lesiones similares a EM en talones de ambos pies se consideraron como pernios con lesiones purpúricas centrales y eritema periférico.<sup>33,35</sup>

## Urticaria

Las lesiones cutáneas se presentan típicamente como urticaria o angioedema y pueden definirse como un exantema papular eritematoso ligeramente elevado seguido de prurito intenso que dura menos de 24 horas (Figura 2). Las causas más comunes son alérgenos, pseudoalérgenos alimentarios, picadura de insectos, fármacos e infecciones. Los virus son causa común de urticaria en niños, incluidos el parvovirus, rinovirus, rotavirus, virus de Epstein-Barr, virus de las hepatitis A, B y C y virus de la inmunodeficiencia humana. Infecciones bacterianas (del tracto urinario, por *Streptococcus*, *Mycoplasma* y *Helicobacter pylori*) y algunos parásitos también pueden asociarse a urticaria.

La urticaria representa de 10 a 20 % de las manifestaciones cutáneas en pacientes con COVID-19. La mayoría de los casos notificados fueron adultos; los niños con urticaria y COVID-19 parecen en su mayoría asintomáticos, aparte de la erupción. La mayoría de los pacientes no fueron evaluados con pruebas de laboratorio, pero tuvieron contacto directo domiciliario con pacientes confirmados o sospechosos de COVID-19. Se realizó biopsia de piel a una minoría de pacientes, todos adultos.<sup>32</sup>

Galván Casas *et al.* informaron prurito en 92 % de los pacientes con lesiones de urticaria asociada a COVID-19 más grave. La urticaria aguda, definida como lesión autolimitada que dura menos de seis semanas, afecta a 20 % de la población. La urticaria crónica se describe como una lesión recurrente presente por más de seis semanas, que parece afectar a 5 % de la población. Estas lesiones fueron frecuentes en pacientes de mediana edad.<sup>31</sup> No obstante, el estudio retrospectivo realizado en Francia informó una mediana de tres años en pacientes con lesiones urticarianas distribuidas en el tronco o



Figura 1. Eritema multiforme. En dos pacientes con COVID-19 (A y B) se observa presentación simétrica. Crédito de la imagen: Mauricio Torres Pradilla.



Figura 2. Exantema papular eritematoso en dos pacientes con COVID-19 (A y B). Crédito de la imagen: Mauricio Torres Pradilla.

las extremidades. En algunos casos, las erupciones se generalizaron en todo el cuerpo o se localizaron en la cara.<sup>8</sup>

Las infecciones virales pueden causar urticaria no inmunológica o vasculitis por activación de mastocitos a través del complemento. Dado que SARS-CoV-2 se une a los receptores de la ACE-2 en los vasos sanguíneos, los anticuerpos pueden depositarse en las paredes vasculares con la consiguiente reacción inmunitaria. La urticaria puede estar asociada a la bradiginina en el sistema cinina-caliceína y el sistema del complemento, la cual es un potente vasodilatador y productor de edema por aumento de permeabilidad vascular; clínicamente se traduce en erupciones eritematosas, edema y lesiones urticariformes, y explicaría el “COVID toes”, al igual que el dolor y prurito como efecto proinflamatorio. Los receptores de bradiginina aumentan la quimiotaxis de neutrófilos y estos activan a su vez el sistema cinina-caliceína para abrir la barrera endotelial en inflamación aguda.<sup>34</sup> La activación de los receptores de bradiginina aumenta los niveles de interleucina 6, citocina inflamatoria que aparece para correlacionar con la gravedad de la enfermedad. Estos efectos aumentan la tendencia hacia la inflamación que ya existe, secundaria al aumento de producción de citocinas por COVID-19.<sup>33,36</sup>

### Exantema vesicular

El exantema informado en pacientes con COVID-19 es semejante al de la varicela. Puede parecerse a una erupción papulovesicular; es más frecuente en mujeres de mediana edad, pero también se ha informado en hombres adultos y niños. Las lesiones vesiculares aparecen en las primeras etapas de COVID-19 y, en ocasiones, antes del inicio de otras manifestaciones. Las erupciones son monomórficas diseminadas y aparecen después de una latencia mediana de tres días, posteriores a los primeros síntomas respiratorios, persisten alrededor de ocho días y se correlacionan con la gravedad de la infección. Virus como HSV-1, HSV-2, herpesvirus humano

HHV-6 y HHV-7, virus de la varicela Zóster, parvovirus y virus de Epstein-Barr se han detectado simultáneamente en algunos pacientes con COVID-19.<sup>36</sup>

### Síndrome inflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki

La EK es la vasculitis más frecuente en la infancia y su diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio. Se ha observado una asociación temporal y espacial entre COVID-19 y una afección multisistémica grave en niños de varios países. Esto se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS), asociado temporalmente a infección por SARS-CoV-2 en Europa y síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MISC) en Estados Unidos.<sup>37,38,39</sup> El diagnóstico de tipos incompletos de EK o EK atípica se basó en fiebre mayor de cinco días, presencia de más de dos o tres criterios clásicos, considerando anomalías de laboratorio o ecocardiográficas (aneurismas coronarios, depresión ventricular izquierda, insuficiencia valvular mitral, derrame pericárdico) como criterios adicionales asociados. En comparación con la EK, los niños con PIMS/MISC muestran una sobrerrepresentación de síntomas gastrointestinales, miocarditis y síndrome de choque.

Recientemente se ha descrito un choque hiperinflamatorio que muestra características similares al Kawasaki atípico, al que se ha denominado síndrome de choque tóxico por enfermedad de Kawasaki. Las manifestaciones cutáneas en este momento de la patología parecen inespecíficas, siendo similares a las descritas habitualmente en la EK o en infecciones virales. Las manifestaciones cutáneas y mucosas son frecuentes en niños con PIMS. La semiología de las lesiones cutáneas no presentó especificidad aparente. En el laboratorio, los marcadores inflamatorios: PCR, velocidad de sedimentación globular, recuento de neutrófilos y ferritina estaban elevados en casi todos los casos. Se describieron pancitopenias

junto con otras alteraciones bioquímicas. Se demostró que el nivel medio de interleucina-6 estaba elevado. El síndrome de choque tóxico por enfermedad de Kawasaki es raro, afecta de 1.5 a 7 % de los pacientes con enfermedad de Kawasaki atípica, presenta disfunción miocárdica con disminución de la resistencia vascular periférica y síndrome inflamatorio severo con niveles elevados de IgE, PCR y procalcitonina.<sup>40,41</sup>

### Otras erupciones vasculopáticas

Se han descritos otras erupciones vasculopáticas como púrpura trombocitopénica purpúrica, exantema tipo dengue, acroisquemias, erupciones livedoides, exantema maculopapular, erupciones tipo pitiriasis rosada y hallazgos orales.<sup>42</sup>

### Conclusiones

Las manifestaciones cutáneas por COVID-19 se describen principalmente como autolimitadas, incluyen lesiones acrales, erupción urticariana, erupción maculopapular eritematosa, erupciones vasculares y vesiculares. Las erupciones urticarianas no se informan como el síntoma de presentación inicial de COVID-19, es más común al inicio o poco después de otros síntomas no cutáneos, pero es muy poco común antes. El manejo de las manifestaciones cutáneas que afectan la calidad de vida no ha sido bien documentado. La terapia con antihistamínicos está recomendada, sin embargo, es necesario evaluar más a fondo la función de la terapia antiviral para los casos graves de exantema. La presencia de urticaria

durante las primeras fases de la infección por SARS-CoV-2 corresponde con las líneas de tiempo observadas en los adultos, lo que respalda la idea de que mecanismos inductores del desarrollo de la urticaria pueden ser similares en los niños y los adultos.

En la historia clínica del COVID-19 aún no está claro el papel de las manifestaciones cutáneas. El resultado clínico de COVID-19 no parece estar influido por la presencia de las lesiones cutáneas, el patrón de las lesiones ni el estado general de salud de los pacientes. Los grupos de Manalo y Jiménez Cahue argumentaron que podría haber una correlación entre las comorbilidades de los pacientes y el tipo de lesiones cutáneas, debido a un mecanismo de regulación negativa de inmunidad.<sup>43,44</sup>

La presentación y frecuencia de las manifestaciones cutáneas de COVID-19 continuarán en observación y estudio a medida que transcurre la historia natural de la enfermedad.

### Conflicto de Interés

No hay ningún conflicto de interés.

### Agradecimientos

A la doctora Isabel Cuéllar, dermatóloga del Hospital Universitario de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Así como al doctor Mauricio Torres Pradilla, dermatólogo pediatra del Hospital Infantil Universitario de San José Bogotá, por ceder sus imágenes.

### Referencias

- Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *Lancet*. 2020;24:100433. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100433.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(2):187-190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
- Shah S, Akhade K, Ganguly S, Nanda R, Mohapatra E, Goel AK. Cutaneous manifestations associated with COVID-19 in children: a systematic review. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(1):93-101. DOI: 10.21203/rs.3.rs-45314/v1
- Khalili M, Iranmanesh B, Mohammadi S, Aflatoonian M. Cutaneous and histopathological features of coronavirus disease 2019 in pediatrics: a review article. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14551. DOI: 10.1111/dth.14554.
- Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cárdenas JA, Escalada-Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):406-411. DOI: 10.1111/pde.14215
- El-Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Degli-Atti MC, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian pediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2620-2629. DOI: 10.1111/jdv.16682
- García-Lara G, Linares-González L, Ródenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther*. 2020;33(5):e13516. DOI: 10.1111/dth.13516.
- Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skinsymptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e451-e452. DOI: 10.381111/jdv.16544
- Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the covid-19 pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020;156(9):998-1003. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2368
- Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, Abril-Pérez C, Sabalza-Baztán O, Pardo-Granell S, et al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020;156:992. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2340
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemmia J, Oheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020;e201346. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724. DOI: 10.1126/science.abc6027

13. 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;184(1):141-150. DOI: 10.1111/bjd.19415
14. 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 Rep.* 2020;6(6):489-492. DOI: 10.1016/j.jcdr.2020.04.011
15. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A et al. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(3):437-440. DOI: 10.1111/pde.14210. DOI: 10.4049/jimmunol.1402389
16. Li G, Ju J, Weyand CM, Goronzy JJ. Age-associated failure to adjust type I IFN receptor signaling thresholds after T cell activation. *J Immunol.* 2015;195(3):865-874. DOI: 10.4049/jimmunol.1402389
17. Al-Samkari H, Karp-Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID and coagulation: bleeding and thrombotic manifestation of SARS-CoV infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. DOI: 10.1182/blood.2020006520
18. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on microvasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1777-1778. DOI: 10.1007/s00134-020-06147-7
19. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Niguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 pediatric patients. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):729-737. DOI: 10.1111/bjd.19327
20. He L, Mae MA, Sun Y, Pietila R, Nahar K, Vázquez-Liebanas E, et al. Pericyte specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *Med Hypotheses.* 2020;144:110015. DOI: 10.1101/2020.05.11.088500v1
21. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Tely AT, Navis GJ, van-Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. DOI: 10.1002/path.1570
22. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. Cutaneous manifestations related to COVID-19 immune dysregulation in the pediatric age group. *Current Allergy Asthma Rep.* 2021;21(2):13. DOI: 10.1007/s11882-020-00986-6
23. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriack A, Colmenero I, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: part 1. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(3):444-4450. DOI: 10.1111/ced.14482
24. Cappel JA, Wetter DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:207-215. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.020
25. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Batarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e291-e293. DOI: 10.1111/jdv.16526
26. 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(0):E006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006
27. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:687-690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327
28. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis–diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18:547-553. DOI: 10.1111/ddg.14118
29. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. En: *Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editores. Dermatology.* EE. UU.: Elsevier Saunders; 2012.
30. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):889-902. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x
31. Galván-Casas C, Catala A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa R, 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;183:71-77. DOI: 10.1111/bjd.19163
32. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):18-22. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3915
33. Ghahestani SM, Mahmoudi J, Hajebrahimi S, Sioofy-Khojine AB, Salehi-Pourmehr H, Sadeghi-Ghyassi F, et al. Bradykinin as a probable aspect in SARS-Cov-2 scenarios: is bradykinin sneaking out of our sight? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020;19(S1):13-17. DOI: 10.18502/ijaai.v19i(s1.r1).2850
34. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts AT, Sufritti C, et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? *Front Immunol.* 2020;11:2014. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02014
35. Kroupouzou G. Cutaneous manifestations of COVID-19: An unusual presentation with edematous plaques and pruritic, erythematous papules, and comment on the role of bradykinin storm and its therapeutic implications. *Dermatologic Therapy.* 2021;e14753. DOI: 10.1111/dth.14753
36. Marzano AV, Genovese G. Response to "Reply to 'Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 4722 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;83(3):e255-e256. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.072
37. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
38. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369:2094.

39. Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (Lond Engl)* 2020; 39: 1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
40. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10:69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8
41. Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):e43. DOI: 10.1056/NEJMc2010472
42. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):e117. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.036
43. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018.
44. Jiménez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernández-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;83(2):e141-e142. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.016

---

ORCID

María Claudia Ortega-López, 0000-0002-0644-6711