

## Cutaneous manifestations in patients with COVID-19 with significant attention to urticaria

### Manifestaciones cutáneas en los pacientes con COVID-19 con especial atención en la urticaria

Mario Sánchez-Borges,<sup>1</sup> Sandra Nora González-Díaz,<sup>2</sup> José Antonio Ortega-Martell,<sup>3</sup> María Isabel Rojo-Gutiérrez,<sup>4</sup> Ignacio Javier Ansoategui-Zubeldia<sup>5</sup>

#### Abstract

**Objectives:** To describe the most frequent dermatological conditions observed in COVID-19 patients and to determine whether their presence could be used to establish an early diagnosis or to predict the progression of the infection.

**Methods:** There was a review in PubMed/MEDLINE and EMBASE of all the articles that had been published between January 1st and November 1st, 2020, with the search terms focused on “SARS-CoV-2”, “COVID-19” and “Skin diseases”.

**Results:** Eighty three studies met the inclusion criteria. Skin lesions have been reported in 0.2 % of the patients. The most frequently reported dermatoses were: maculopapular/ morbilliform rashes, urticaria and angioedema, chilblain-like acral pattern, and vesicular lesions. Among researchers, there are differences of opinion about a possible diagnostic or prognostic value of the skin diseases that are associated to the infection.

**Conclusions:** It is advisable to consider the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in patients who call the doctor for skin lesions, urticaria, or angioedema, with or without other symptoms of the infection, especially if there is a previous history of recent exposure to other infected subjects.

**Key words:** Angioedema; COVID-19; SARS-Cov-2; Skin; Urticaria

#### Resumen

**Objetivos:** Describir las afecciones dermatológicas más frecuentes en los pacientes con la COVID-19 y precisar si su presencia puede ser utilizada para establecer un diagnóstico temprano o para predecir la evolución de la infección.

**Métodos:** Se realizó una revisión en PubMed/MEDLINE y EMBASE de todos los artículos publicados entre enero 1 y noviembre 1 de 2020, con los términos de la búsqueda centrados en “SARS-CoV-2”, “COVID-19” y “Enfermedades cutáneas”.

**Resultados:** Cumplieron los criterios de inclusión 83 estudios. Lesiones de la piel han sido reportadas en 0.2 % de los pacientes. Las erupciones maculopapulares/morbiliformes, la urticaria y el angioedema, el patrón acral parecido a sabañones y las lesiones vesiculares fueron las dermatosis más frecuentemente informadas. Existen diferencias de opinión entre los investigadores, acerca de un posible valor diagnóstico o pronóstico de las afecciones cutáneas asociadas con la infección.

**Conclusiones:** Es recomendable considerar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que consultan por presentar lesiones cutáneas, urticaria o angioedema con o sin otros síntomas de la infección y en especial si existe algún antecedente de exposición reciente a otros sujetos infectados.

**Palabras clave:** Angioedema; COVID-19; SARS-CoV-2; Piel; Urticaria

<sup>1</sup>Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Hospital Universitario, Nuevo León, México

<sup>3</sup>Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo

<sup>4</sup>Hospital Juárez, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México

<sup>5</sup>Hospital Quironsalud Bizkaia, Departamento de Alergia e Inmunología, Bilbao, España

Correspondencia: Sandra Nora González-Díaz.  
sgonzalezdiaz@yahoo.com

Recibido: 26-11-2020

Aceptado: 05-05-2021

DOI: 10.29262/ram.v658i2.841

## Introducción

La actual pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 representa un enorme desafío tanto a la sociedad en su conjunto como al personal médico. Estamos ante la presencia de un nuevo virus que ingresa a las células a través de utilizar el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2), el cual se encuentra ubicado en diversos órganos y tejidos que incluyen las células epiteliales alveolares en el pulmón, los enterocitos del intestino delgado, y los sistemas vascular, neurológico, endocrino y cardíaco.<sup>1</sup> El receptor de la ECA-2 también está localizado en la piel, lo cual podría explicar las frecuentes manifestaciones dermatológicas observadas en pacientes con la COVID-19.<sup>2</sup>

A nivel mundial, hasta el 6 de noviembre de 2020 se habían registrado 49 088 415 casos de individuos infectados por SARS-CoV-2 y 1 240 618 muertes. En vista que las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son múltiples, pueden presentarse como infección asintomática hasta episodios sistémicos graves y potencialmente letales que comprometen el tracto respiratorio y el sistema cardiovascular, y con la frecuente manifestación de síntomas de múltiples órganos y sistemas, incluyendo la piel, se postula la enfermedad inducida por este coronavirus como la gran simuladora de estos tiempos, lo cual puede conducir a interpretaciones diagnósticas erróneas y retardos en el diagnóstico y el tratamiento.<sup>3</sup>

Son las manifestaciones cutáneas, especialmente la urticaria, tan frecuentes en los pacientes con la COVID-19, el presente artículo analiza en primer lugar las condiciones clínicas que involucran la piel en esta enfermedad y luego se hace especial énfasis en la urticaria y el angioedema, con el objeto de llamar la atención de los médicos sobre una posible infección por SARS-CoV-2 en pacientes que acuden a la consulta por presentar síntomas cutáneos con o sin otros síntomas.

## Métodos

Se realizó una revisión en Pubmed/Medline y EMBASE de todas las publicaciones que incluyeron los términos “SARS-CoV-2 y manifestaciones cutáneas”, “SARS-CoV-2 y

urticaria”, “COVID-19 y manifestaciones cutáneas”, y “COVID-19 y urticaria” publicadas entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de noviembre de 2020. Se incluyeron artículos originales, reportes de casos, series de casos y revisiones. Por tratarse de un artículo de revisión que no incluyó datos individuales de pacientes, no se requirió consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica El Ávila de Caracas, Venezuela.

## Resultados

### Búsqueda bibliográfica

La investigación bibliográfica reveló 83 artículos bajo los términos antes mencionados, de los cuales nueve estaban enfocados específicamente en la urticaria, todos fueron publicados durante el año 2020.

### Manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Las manifestaciones clínicas que involucran la piel en pacientes infectados por COVID-19 han sido clasificadas en seis patrones:

- Erupción maculopapular
- Urticaria y angioedema
- Patrón acral parecido a sabañones (*chilblain-like acral pattern*)
- Lesiones vesiculares
- Patrón parecido a *livedo reticularis-livedo racemosus*
- Patrón purpúrico vasculítico/petequial

La prevalencia de estas manifestaciones se resume en el Cuadro 1. Por ejemplo, entre 1099 casos confirmados en Wuhan, China, solo 0.2 % presentó síntomas cutáneos.<sup>4</sup>

La revisión publicada por Recalcati, encontró 18 de 88 artículos (20.4 %), en los cuales la infección por SARS-CoV-2 se asoció con manifestaciones en la piel, principalmente ubicadas en el tronco (69.4 %), manos y pies (19.4 %). Estas aparecieron al inicio de la infección en 8 pacientes y en 10 después de la hospitalización.<sup>5</sup>

**Cuadro 1.** Manifestaciones cutáneas más frecuentes de la infección por SARS-CoV-2<sup>5</sup>

Cuadro clínico	%
Erupción maculopapular	36.1-77.8
Urticaria y angioedema	9.7-19.0
Patrón acral parecido a sabañones ( <i>chilblain-like acral pattern</i> )	15.3-19.0
Lesiones vesiculares	5.6-34.7
Patrón parecido a <i>livedo reticularis-livedo racemosus</i>	2.8-6.0
Patrón purpúrico “vasculítico”/petequial	1.4

Otro estudio reportó la aparición de manifestaciones de la piel antes de los síntomas de la infección viral (fiebre, tos, disnea) o antes del diagnóstico de COVID-19 en 12.5 % de los casos, y después en 69.4 %. La mejoría espontánea ocurrió de los seis a 10 días, sin correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.<sup>6</sup>

Los mecanismos postulados para explicar las lesiones cutáneas presentes en estos pacientes incluyen la producción de vasculitis linfocítica, la activación de las células de Langerhans que lleva a vasodilatación y espongiosis,<sup>7</sup> la acumulación de microtrombos, coagulación intravascular diseminada,<sup>8</sup> vasculopatía paucinflamatoria trombogénica con deposición de C5b-9 y C4d junto con co-localización con glicoproteínas de pico de SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

La presencia de lesiones cutáneas puede contribuir al diagnóstico temprano o puede constituir un marcador pronóstico de la infección por COVID-19.<sup>10</sup>

#### Urticaria y angioedema en el contexto de la infección por SARS-CoV-2

Después de las erupciones maculopapulares/morbiliformes, la urticaria es una de las expresiones más frecuentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2, pueden presentarse antes de otros síntomas de la enfermedad.<sup>11</sup> Zhang *et al.* observaron urticaria en 1.4 % de 140 casos de infección por SARS-CoV-2, se incluyen 2 pacientes con urticaria crónica. La urticaria estaba presente en 1.7 % de los pacientes con enfermedad grave y en 1.2 % de aquellos con enfermedad no grave.<sup>12</sup>

Diez por ciento de los pacientes exhibieron urticaria antes de la aparición de los síntomas y signos, pero en 47 % el rash urticariano se presentó simultáneamente con estos o en la fase asintomática<sup>13,14</sup> (Cuadro 2).

La urticaria puede ser pruriginosa y afecta con mayor frecuencia la cara y la parte superior del cuerpo, el tronco, las palmas de las manos o se presenta en forma difusa generalizada (Figura 1).<sup>14</sup>

En relación con la presencia de angioedema, Najafzadeh *et al.* observaron dos pacientes con angioedema en una serie de 202 casos.<sup>15</sup> Por su parte, Allegra *et al.* analizaron la relación entre COVID-19 y urticaria. En 18 de 513 pacientes (3.5 %), la urticaria precedió el diagnóstico de la COVID-19, mientras que en 495 (96.4 %) la siguió.<sup>3</sup> Hassan reportó un caso de urticaria y angioedema crónicos como manifestación cutánea prodrómica a la infección por SARS-CoV-2.<sup>16</sup>

La urticaria y el angioedema pueden constituir manifestaciones cutáneas prodrómicas de la infección por SARS-CoV-2 y han sido propuestas como indicadores diagnósticos tempranos de la infección. Otros estudios indicarían que la urticaria se asocia con enfermedad más grave, hasta alcanzar una mortalidad de 2 %.<sup>3,13</sup>

En otros estudios, la asociación de la COVID-19 con urticaria y eosinofilia sistémica podría conferir un mejor pronóstico de la enfermedad producida por SARS-CoV-2.<sup>17</sup>

**Cuadro 2.** Urticaria en pacientes con Infección por SARS-CoV-2

Cuadro clínico	Expresión clínica
	Antes de los síntomas y el diagnóstico de la infección
Urticaria aguda	Simultáneamente con el inicio de los síntomas de la infección
	Presentación tardía
Urticaria crónica	Exacerbación de urticaria crónica preexistente

También la asociación de urticaria con fiebre puede tener significación diagnóstica ya que esta combinación es una expresión temprana de la infección por SARS-CoV-2.<sup>18,19</sup>

El diagnóstico diferencial de la urticaria asociada con la infección por SARS-CoV-2 incluye otros tipos de infecciones, urticaria crónica espontánea, reacciones a medicamentos, anafilaxia, vasculitis, urticaria pigmentosa, angioedema recurrente con eosinofilia, deficiencia hereditaria del inhibidor de C1q, ectoparasitosis, dermatitis granulomatosa con eosinofilia, dermatitis por contacto, urticaria por contacto y enfermedades bulosas autoinmunes. Las infecciones, especialmente las virales, constituyen la causa más frecuente de urticaria aguda (aproximadamente 37 % de los casos).<sup>20,21</sup>

El tratamiento farmacológico de la urticaria y el angioedema asociados con la COVID-19 no se diferencia de las



**Figura 1.** Paciente de 48 años con antecedente de urticaria crónica espontánea en remisión durante los últimos cinco años que consultó por presentar urticaria generalizada y angioedema facial inmediatamente antes de desarrollar dolor de garganta, fiebre y dolor dorsal. Con historia de contacto cercano infectado con COVID-19. El estudio serológico reveló la presencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 con ausencia de anticuerpos de clase IgM contra el virus.

recomendaciones actuales de las Guías Internacionales para el tratamiento de la urticaria, que incluyen el uso de anti-histamínicos de segunda generación en dosis convencionales o incrementadas y el omalizumab. Está pendiente para aprobación el ligelizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-inmunoglobulina E (IgE) de mayor afinidad por la IgE que el omalizumab, el cual promete ser más eficaz que este en el tratamiento de la urticaria crónica. Sería conveniente evitar en estos pacientes la utilización de drogas con potencial inmunosupresor (ciclosporina), los cuales podrían inhibir los mecanismos de defensa contra el virus, en especial los linfocitos Th1 (Figura 2).<sup>22,23</sup>

Criado *et al.* informaron de una mujer de 54 años que desarrolló una exacerbación grave de la urticaria crónica espontánea pre-existente poco después del inicio de la infección por SARS-CoV-2. La urticaria fue refractaria al tratamiento con 30 mg/día de deflazacort, 80 mg/día de bilastina y 2 mg/día de ketotifen. Se observó resolución completa a las 72 horas después de la administración de omalizumab 300 mg una vez al mes por tres meses sin que el paciente experimentara nuevas exacerbaciones.<sup>24</sup>

Es interesante notar que las células dendríticas plasmacitoides de pacientes con urticaria crónica producen interferón de tipo I después del tratamiento con omalizumab.<sup>25</sup> El omalizumab restauró los interferones tipo I, principalmente las respuestas mediadas por interferón- $\alpha$  a rinovirus e in-

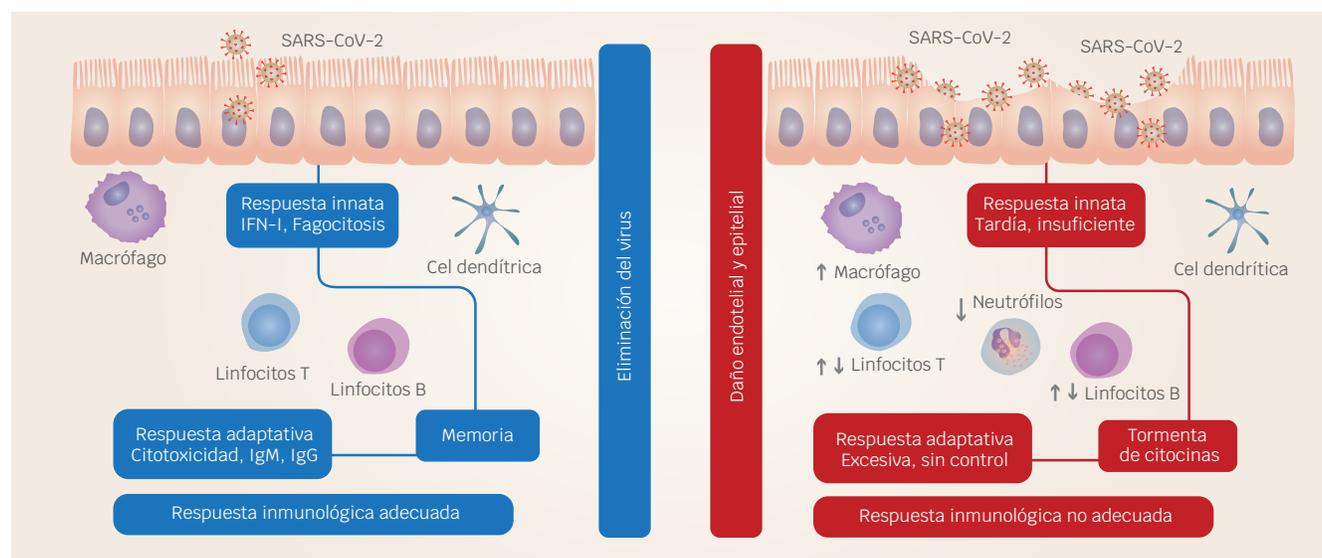
fluenza.<sup>26</sup> Estas observaciones podrían llevar a especular la posible utilización del omalizumab como un biológico con actividad antiviral.

## Discusión

Como limitaciones a esta revisión debemos mencionar que la pandemia es de reciente aparición y por lo tanto es difícil establecer conclusiones definitivas sobre ciertos aspectos de interés para la práctica médica habitual. Igualmente existen algunas interrogantes que no han sido investigadas o la información es escasa. Futuros estudios permitirán ahondar en dichas áreas, lo cual sin dudas contribuirá a un mejor estudio diagnóstico, precisar el pronóstico de la enfermedad y ofrecer tratamientos más eficaces y seguros a las personas afectadas.

## Conclusiones

Aspectos útiles para la práctica pueden ser derivados del conocimiento acumulado hasta ahora sobre la relación entre síntomas cutáneos y la infección por SARS-CoV-2. En la era de la pandemia, habría que considerar el diagnóstico de la infección en pacientes que consultan por presentar lesiones cutáneas, urticaria o angioedema con o sin otros síntomas y especialmente en aquellos con enfermedad atípica o con exposición reciente a individuos infectados por el virus. El tratamiento de la urticaria con inmunosupresores en estos pacientes debe ser tomado con cautela.



**Figura 2.** Respuesta inmunológica a SARS-CoV-2. En una respuesta inmunológica adecuada, la inmunidad innata se activa rápidamente produciendo interferones tipo I que detienen la replicación viral y los macrófagos eliminan adecuadamente al virus. Los linfocitos T y B en la inmunidad adaptativa ayudan a eliminar el virus a través de linfocitos Tc y anticuerpos. Ambas formas de inmunidad pueden dejar respuestas de memoria hacia el virus. En una respuesta inmunológica no adecuada, la inmunidad innata se retrasa y se producen cantidades insuficientes de interferones permitiendo la replicación exagerada aumentando la carga viral. Este exceso de copias virales hiperestimulan en forma tardía la respuesta inmunológica ocasionando un estado hiperinflamatorio con tormenta de citocinas, neutrofilia, hiperactivación y agotamiento linfocitario con el daño endotelial y epitelial secundario en diferentes tejidos.

## Referencias

- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin converting enzyme 2 (ECA 2) as a SARS-Cov-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
- Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 receptor gene ACE 2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
- Allegra A, Asero R, Giovannetti A, Isola S, Gangemi S. Urticaria and coronavirus infection: a lesson from SARS-Cov-2 pandemics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021(53):51-54. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.173
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387
- 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(2):75-81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
- Gianotti R. COVID-19 and the skin – heuristic review. *DermaSprint.* En prensa 2020.
- Manalo IF, Smith MK, Cheely J, Jacobs R. Dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018
- Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of 5 cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifilogr.* 2020;111(9):734-742. DOI: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
- Quintana Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthema as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):498-499. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.04.026
- Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. DOI: 10.1111/all.14238
- Galvan-Casas C, Catalá A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa LA, 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(1):71-77. DOI: 10.1111/bjd.19163
- Hedou M, Caruzaa 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;34(7):e299-e300. DOI: 10.1111/jdv.16519.
- Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e568-e570. DOI: 10.1111/jdv.16721.
- Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoVID-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e236981. DOI: 10.1136/bcr-2020-236981
- Dastoli S, Bennardo L, Patruno C, Nistico SP. Are erythema multiforme and urticaria related to a better outcome of COVID-19? *Dermatol Ther.* 2020;9:e13681. DOI: 10.1111/dth.13681
- Wollina U, Serap-Karadag A, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549. DOI: 10.1111/dth.13549
- van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7): e300-e301. DOI: 10.1111/jdv.16523
- Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):10. DOI: 10.1186/1710-1492-5-10
- 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
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul-Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
- Abdelmaksoud A, Goldost M, Vestita M. Comment on “COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action”. *Dermatol Ther.* 2020;33(4): e13360. DOI: 10.1111/dth.13360
- Criado PR, Criado AJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, Naufal GGA, Abdala BMZ. Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: Rapid and excellent response to omalizumab. *Intl J Dermatol.* 2020;59(10):1292-1295. DOI:10.1111/ijd.15134.
- Criado PR, Pagliari C, Jardim-Criado RF, Franco-Marques G, Belda W. What the physician should know about mast cells, dendritic cells, urticaria and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? *Dermatol Ther.* 2020;33(6): e14068. DOI: 10.1111/dth.14068
- Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1735-1743. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.035

## ORCID

Mario Sánchez-Borges, 0000-0002-9308-6418; Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X; María Isabel Rojo-Gutiérrez, 0000-0003-4562-4477, Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia, 0000-0002-6942-1511