



SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología

SARS-CoV-2: a clinical and histopathological mosaic in dermatology

Gabriel Quintero Bustos,* Marcela Saeb Lima[‡]

Citar como: Quintero BG, Saeb LM. SARS-CoV-2: un mosaico clínico e histopatológico en la dermatología. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (s1): s58-s63. <https://dx.doi.org/10.35366/101029>

Resumen

La pandemia por SARS-CoV-2 ha traído consigo tanto incommensurables daños a la humanidad como incontables interrogantes clínicas y fisiopatológicas en el ámbito médico, siendo las afecciones mucocutáneas algunas de las más visibles, pero de las menos estudiadas. En el presente artículo presentamos una revisión bibliográfica que comprende los hallazgos histopatológicos publicados en 70 artículos concernientes a dermatosis asociadas a la COVID-19, entre los que destacan dos patrones principales: aquél secundario a vasculopatía trombótica y el asociado a infiltrado inflamatorio mixto inespecífico. Sin lugar a duda, es necesario ahondar más en la posibilidad de que dichos hallazgos sean traducibles en factores pronósticos y terapéuticos para los pacientes afectados.

Palabras clave: Vasculopatía, trombosis, infiltrado inflamatorio, vesículas, pústulas.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has brought with it both immeasurable damage to humanity and countless clinical and pathophysiological questions in the medical field, with mucocutaneous diseases being some of the most visible, but the least studied. In this article we present a bibliographic review that includes the histopathological findings published in 70 articles concerning dermatoses associated with COVID-19, among which two main patterns stand out: that secondary to thrombotic vasculopathy and that associated to nonspecific mixed inflammatory infiltrate. Without a doubt, it is necessary to delve further into the possibility that these findings can be translated into prognostic and therapeutic factors for affected patients.

Keywords: Vasculopathy, thrombosis, inflammatory infiltrate, vesicles, pustules.

INTRODUCCIÓN

Ha transcurrido más de un año desde que oficialmente se identificó a una nueva entidad viral como la causante de brotes incontrolables de síndrome respiratorio agudo grave, se estima que el 17 de noviembre de 2019 ocurrió el primer contacto del ser humano con el ahora conocido SARS-CoV-2,¹ y que desde entonces ha cobrado la vida de más de dos millones de personas² así como de

un número no cuantificado de decesos a causa de sus estragos colaterales, que aún hoy en día permanecen en el anonimato.

Pese a que desde el inicio de la expansión epidémica se reportaron afecciones cutáneas en pacientes con COVID-19, tuvieron que pasar tres meses para que éstos fueran descritos en la bibliografía internacional. Guan y colaboradores incluyeron el “salpullido” entre los datos clínicos relevantes de los pacientes,³ a partir de entonces

www.medigraphic.org.mx

* Médico residente de segundo año en la Especialidad de Anatomía Patológica.

[‡] Dermatopatóloga adscrita.

Departamento de patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Correspondencia:

Marcela Saeb Lima

Correo electrónico: marcela.saeblima@gmail.com



www.medigraphic.com/actamedica

y de forma gradual se fueron identificando diversas dermatosis que eran tan variables en su expresión clínica como en sus patrones histopatológicos.

Actualmente no existe un consenso respecto a la fisiopatología del SARS-CoV-2 en las dermatosis, lo anterior probablemente debido al extenso espectro de patrones inducidos por el virus; sin embargo, es importante rescatar algunos de los aportes más contundentes de la literatura, ya que en las lesiones isquémicas acrales es evidente la florida vasculopatía trombogénica, tanto superficial como profunda, asociada a infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos T (95%) y relación CD4/CD8 de 3:2, con ocasional coexpresión de CD30⁴ así como extensos depósito vasculares de C4d, C3d y C5b-9,⁵ casos en los que hasta hoy en día no se ha logrado identificar al virus por PCR, SISH ni microscopía electrónica,⁶ por lo cual se especula que el daño vascular podría ser atribuible a estímulos sistémicos nocivos secundarios a la tormenta de

citocinas desencadenada por el sistema inmunológico. Por el contrario, es interesante observar cómo en las dermatosis no asociadas a trombosis sí se han identificado partículas virales tanto por inmunohistoquímica como por microscopía electrónica, particularmente en células endoteliales, ecninas y epidérmicas,⁷ mismas células que se caracterizan por su elevada expresión de ACE2,⁸ el cual ha sido ampliamente identificado como un receptor que permite la entrada viral a éstas, lo que genera un parteaguas y abre la posibilidad a que en estos casos las manifestaciones celulares, tisulares y clínicas sean originadas como consecuencia de infección viral directa y de la respuesta celular establecida ante la misma de manera local.

METODOLOGÍA

Para la revisión bibliográfica se seleccionaron reportes y series de casos durante el periodo de febrero a noviembre

Tabla 1: Comparación de hallazgos histopatológicos en diferentes entidades que deben descartarse en cuadros sugestivos de COVID-19.

Tipo de lesión	Casos	Sexo (H:M)	Edad (años)	Localización	Histopatología	Referencias
1. Maculopapulares:	49:	–	–	–	–	–
• Tipo eritema multiforme	10	1:3	50 (11-78)	Tronco y piernas.	Espangiosis epidérmica, infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial y perivascular, con extravasación eritrocitaria así como ocasionales microtrombos, endotelio edematoso prominente. Un caso con ligero daño de interfaz, excitosis linfocítica y necrosis epidérmica focal	9-13
• Erupciones purpúricas	7	2:1	56 (39-89)	Tronco, brazos y pliegues cutáneos	Dermatitis perivascular linfocitaria en planos intermedios y profundos con formación de trombos e infiltrado neutrofílico asociado. Algunos casos con necrosis de queratinocitos y presencia de cambios citopáticos de tipo viral (núcleos grandes con patrón de vidrio despulido) así como cúmulos de células de Langerhans detectados por inmunohistoquímica	14-18
• Erupciones morbiliformes	2	1:1	67.5 (67-68)	Abdomen y glúteos	Infiltrado inflamatorio perivascular superficial, linfocitario, con vasculopatía trombótica. Un caso con escasos grupos de queratinocitos apoptóticos	19,20
• Erupciones perifoliculares	1	Mujer	Tercera edad	Espalda, flancos, muslos e ingles	Infiltrado inflamatorio perivascular superficial, linfocitario, epidermis con espangiosis, acantosis y focos de paraqueratosis	21
• Tipo pitiriasis rosada	1	Mujer	Tercera edad	Periumbilical, tronco, hombros y muslos	Vesículas intraepidérmicas que contienen cúmulos linfocitarios y células de Langerhans así como espangiosis, paraqueratosis, infiltrado linfocítico en dermis superficial y edema	22

Continuación de la Tabla 1: Comparación de hallazgos histopatológicos en diferentes entidades que deben descartarse en cuadros sugestivos de COVID-19.

Tipo de lesión	Casos	Sexo (H:M)	Edad (años)	Localización	Histopatología	Referencias
• Otras maculopapulares clasificables.	27	1:1	68 (31-88)	Tronco, brazos y pliegues cutáneos	Diversos hallazgos entre los que destacan pústulas subcomeales, exocitosis neutrofílica, denso infiltrado intersticial y perivascular por polimorfonucleares con trombosis; destaca la constante presencia de eosinófilos. Algunos casos con queratinocitos apoptóticos, depósitos de mucina y grupos de histiocitos	23-26
2. Lesiones urticarianas	5	1:1	52 (39-60)	Tronco, abdomen, flancos, ingles y en un caso las palmas	Dermatitis de interfaz vacuolar, queratinocitos necróticos así como vasculitis de vasos de pequeño calibre mixta o con predominio de neutrófilos. Algunos casos con exocitosis linfocítica y focos de paraqueratosis	27-30
3. Lesiones orales	4	1:1	53 (42-72)	Paladar duro, lengua y labios	Importante estomatitis de interfaz vacuolar, necrosis, hemorragia y úlceras, denso infiltrado inflamatorio perivascular de tipo crónico con trombosis. Un caso con cambios citopáticos de tipo viral	31-33
4. Livedo, necrosis e isquemia acral	6	2:1	57 (32-79)	Piernas, glúteos, palmas, plantas y tronco	Importante vasculopatía trombótica en dermis superficial, media y profunda, con necrosis tanto epidérmica como de anexos, denso infiltrado neutrofílico intersticial	5,6,34
5. Lesiones tipo Chilblain "COVID TOES"	98	2:1	23 (11-81)	Región distal de los dedos y tobillos	Moderado a intenso infiltrado inflamatorio linfocitario de localización intersticial, perivascular superficial y profundo así como en glándulas eccrinas y ocasional extensión a hipodermis, se observó vasculitis de pequeños vasos y prominente endotelio edematoso. En menor medida se encontró degeneración vacuolar de la capa basal, formación de pseudobulas subepidérmicas y necrosis de queratinocitos	4,13,35-50
6. Otras vesiculares	16	1:1	48 (40-79)	Tronco, brazos, cara y cuello	Vesículas intraepidérmicas con linfocitos y queratinocitos acantolíticos, con degeneración balonoide, algunos de ellos con cambios citopáticos nucleares. Ocasionalmente con daño de interfaz vacuolar. Destaca la baja frecuencia de infiltrado inflamatorio dérmico y perivascular	51-54
7. Reacción a fármacos	9	1:4	57 (29-76)	Cara, cuello, pliegues cutáneos, tronco y brazos	Degeneración vacuolar de la capa basal de queratinocitos, queratinocitos necróticos ocasionales, infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico, pero con presencia de eosinófilos, afección vascular mínima, dermis edematosa	55-63
8. Misceláneas	32	1:3	51 (16-78)	Cara, tronco, extremidades y nuca	Se identificaron múltiples afecciones, entre las que se incluye vasculitis leucocitoclástica, paniculitis septal y lobulillar, inflamación crónica granulomatosa, úlceras subepidérmicas y necrosis epidérmica asociada a trombosis y calcificación de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre	64-75

del año 2020 de pacientes que padecieron dermatosis atribuibles a COVID-19, y en los que se informasen los hallazgos histopatológicos de las mismas. Se consultaron fuentes como PubMed, Embase, Cochrane y el sitio web del Centro de Dermatología Basada en Evidencia de la Universidad de Nottingham, utilizando este último como modelo para clasificar los casos por patrones dermatológicos e histológicos.

RESULTADOS

Posterior a la depuración se obtuvieron 70 artículos, de los cuales se extrajeron datos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos de 218 biopsias de piel, las cuales se resumen en la *Tabla 1*.

DISCUSIÓN

El mosaico de manifestaciones dermatológicas de la COVID-19 es tan heterogéneo como impresionante, incluso genera confusión diagnóstica debido a su capacidad de imitar diversas entidades nosológicas. A más de un año de que se declaró la pandemia aún no se ha establecido una clasificación dermatológica y patológica que pueda englobar adecuadamente las diversas expresiones cutáneas de la enfermedad, tarea que se ha complicado aún más debido a las concomitantes dermatosis atribuibles a la polifarmacia experimental establecida en dichos pacientes.

CONCLUSIONES

Si bien el conocimiento de la COVID-19 ha avanzado a pasos agigantados, aún nos encontramos al inicio de un largo camino en el que será importante plantearnos interrogantes relevantes, tales como si existe correlación respecto a las manifestaciones cutáneas de la enfermedad con el pronóstico de la misma y si éstas representan la necesidad de iniciar un abordaje terapéutico en los distintos patrones o grados de severidad que manifieste cada paciente.

REFERENCIAS

- Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F, Salas A. Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders. *Genome Res.* 2020; 30 (10): 1434-1448. doi: 10.1101/gr.266221.120.
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (2021). Retrieved 22 January 2021, Available from: <https://covid19.who.int/>
- 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.
- Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic "COVID toes": histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (3): 870-875. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145.
- Magro C, Mulvey JJ, 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 five cases. *Translational Research: the journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2020; 220: 1-13. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Llamas-Velasco M, Muñoz-Hernández P, Lázaro-González J, Reolid-Pérez A, Abad-Santamaría B, Fraga J, Daudén-Tello E. Thrombotic occlusive vasculopathy in a skin biopsy from a livedoid lesion of a patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (3): 591-593. doi: 10.1111/bjd.19222.
- Garrido RMC, Santos-Briz A, Santos-Briz A, Sánchez A, Alonso-Riaño M, Burgos J et al. Spectrum of clinicopathologic findings in COVID-19-induced skin lesions. *Am J Surg Pathol.* 2021; 45 (3): 293-303. doi: 10.1097/PAS.0000000000001634.
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111 (9): 734-742. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
- Gargiulo L, Pavia G, Facheris P, Valenti M, Sacrini F, Narcisi A et al. A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13779. doi: 10.1111/dth.13779.
- García-Gil MF, García García M, Monte Serrano J, Prieto-Torres L, Ara-Martín M. Acral purpuric lesions (erythema multiforme type) associated with thrombotic vasculopathy in a child during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e443-e445. doi: 10.1111/jdv.16644.
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-García del Real C et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45 (7): 892-895. doi: 10.1111/ced.14281.
- Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 442-446.
- Rubio-Muniz CA, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Agud-Dios M, Rodríguez-Peralto JL et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV.* 2020; 34 (10): e574-e576. <https://doi.org/10.1111/jdv.167346>. doi: 10.1111/pde.14246.
- Karaca Z, Yayli S, Caliskan O. A unilateral purpuric rash in a patient with COVID-19 infection. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13798. doi: 10.1111/dth.13798.
- Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100 (8): adv00124. doi: 10.2340/00015555-3490.
- Larrondo J, Cabrera R, Gosch M, Larrondo F, Aylwin M, Castro A. Papular-purpuric exanthem in a COVID-19 patient: clinical and dermoscopic description. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e570-e572. doi: 10.1111/jdv.16732.
- Díaz-Guimaraens B, Domínguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (7): 820-822. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1741.
- Ho W, Wang D, Tan L, Bundele MM, Tan CH, Lim H. Two cases of cutaneous eruptions due to COVID-19 infection in Singapore: new insights into the spectrum of clinical presentation and histopathology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020; 34 (10): e576-e579. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16736>.

19. Zengarini C, Orioni G, Cascavilla A, Horna SC, Fulgaro C, Misciali C et al. Histological pattern in COVID-19-induced viral rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e453-e454. doi: 10.1111/jdv.16569.
20. Young S, Fernandez A. Skin manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020. Doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031.
21. Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, Liu S, Stanger R, Golant AK et al. Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020; 6 (6): 537-539. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.04.027.
22. Sanchez A, Sohler P, Benghanem S, L'Honneur AS, Rozenberg F, Dupin N et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (7): 819-820. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1704.
23. Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020; 34 (9): e460-e464. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16631>.
24. Reymundo A, Fernández-Bernáldez A, Reolid A, Butrón B, Fernández-Rico P, Muñoz-Hernández P et al. Clinical and histological characterization of late appearance maculopapular eruptions in association with the coronavirus disease 2019. A case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (12): e755-e757. doi: 10.1111/jdv.16707.
25. Macedo-Pérez M, Barragán-Estudillo ZF, Castillo-Montufar E, Choi SJ, Fernández-Rueda P, Donis-Hernández J et al. Dermatological findings in COVID-19 patients: Mexican experience. *Int J Dermatol.* 2020; 59 (7): 872-873. doi: 10.1111/ijd.14958.
26. Rosell-Díaz AM, Mateos-Mayo A, Nieto-Benito LM, Balaguer-Franch I, Hernández de la Torre-Ruiz E, Lainez-Nuez A et al. Exanthema and eosinophilia in COVID-19 patients: has viral infection a role in drug induced exanthemas? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020; 34 (10): e561-e563. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16709>
27. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, De Argila D, Muñoz-Hernández P, Llamas-Velasco M. Urticaria-like lesions in COVID-19 patients are not really urticaria - a case with clinicopathological correlation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2020; 34 (9): e459-e460. Available in: <https://doi.org/10.1111/jdv.16618>
28. Ahouach B, Harent S, Ullmer A, Martres P, Bégon E, Blum L et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? *Br J Dermatol.* 2020; 183 (2): e31. doi: 10.1111/bjd.19168.
29. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, Demarez B, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (7): e304-e306. doi: 10.1111/jdv.16528.
30. Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero J, Moreno C, Fernández-Guarino M. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e566-e568. doi: 10.1111/jdv.16713.
31. Carreras-Presas CM, Sánchez JA, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera-Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis.* 2020; 5: 10.1111/odi.13382. doi: 10.1111/odi.13382.
32. Soares CD, Carvalho RA, Carvalho KA, Carvalho MG, Almeida OP. Letter to Editor: Oral lesions in a patient with Covid-19. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25 (4): e563-564. Available in: <https://doi.org/10.4317/medoral.24044>
33. Ansari R, Gheitani M, Heidari F, Heidari F. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19). *Oral Dis.* 2021; 27 Suppl 3: 771-772. doi: 10.1111/odi.13465.
34. Bosch-Amate X, Giavedoni P, Podlipnik S, Andreu-Febre C, Sanz-Beltran J, Garcia-Herrera A et al. Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e548-e549. doi: 10.1111/jdv.16689.
35. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Ciofi Degli Atti M et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric 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.
36. Calvao J, Relvas M, Pinho A, Brinca A, Cardoso JC. Acro-ischæmia and COVID-19 infection: clinical and histopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e653-e754. doi: 10.1111/jdv.16687.
37. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas 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.
38. Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 437-440. doi: 10.1111/pde.14210.
39. Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered cases of acral pernio: Clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37 (3): 419-423. doi: 10.1111/pde.14227.
40. 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.
41. Locatelli AG, Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Moggio E, Consonni L et al. Histologic features of long-lasting chilblain-like lesions in a paediatric COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (8): e365-e368. doi: 10.1111/jdv.16617.
42. Rodríguez-Villa Lario A, Vega-Díez D, González-Cañete M, Gómez-Zubiar A, Pérez-Mesonero R, Bandini M et al. Histological findings in chilblain lupus-like COVID lesions: in search of an answer to understand their aetiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e572-e574. doi: 10.1111/jdv.16733.
43. Romaní J, Baselga E, Mitjà O, Riera-Martí N, Garbayo P, Vicente A et al. Lesiones pernióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID: análisis retrospectivo de 12 casos. Chilblain and acral purpuric lesions in Spain during COVID confinement: retrospective analysis of 12 cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2020; 111 (5): 426-429. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.002>
44. Neri I, Virdi A, Corsini I, Guglielmo A, Lazzarotto T, Gabrielli L et al. Major cluster of paediatric "true" primary chilblains during the COVID-19 pandemic: a consequence of lifestyle changes due to lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): 2630-2635. doi: 10.1111/jdv.16751.
45. Colonna C, Genovese G, Monzani NA, Picca M, Boggio F, Gianotti R et al. Outbreak of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (3): 965-969. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.019.
46. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (4): 729-737. doi: 10.1111/bjd.19327.
47. Santonja C, Heras F, Núñez L, Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (4): 778-780. doi: 10.1111/bjd.19338.
48. García-Legaz MM, Martínez-Doménech A, Magdaleno-Tapiál J, Valenzuela-Oñate C, Partarriue-Mejías F, Lorca-Sprohnhle J et al. Acute

- acral cutaneous manifestations during the COVID-19 pandemic: a single-centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e692-e694. doi: 10.1111/jdv.16777.
49. 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.
 50. Ladha MA, Dupuis EC. SARS-CoV-2-related chilblains. *CMAJ.* 2020; 192 (28): E804. doi: 10.1503/cmaj.201348.
 51. Mahé A, Birckel E, Merklen C, Lefebvre P, Hannedouche C, Jost M 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 (10): e559-e561. doi: 10.1111/jdv.16706.
 52. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM 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 (1): 280-285. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
 53. Negrini S, Guadagno A, Greco M, Parodi A, Burlando M. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e675-e676. doi: 10.1111/jdv.16760.
 54. Trellu LT, Kaya G, Alberto C, Calame A, McKee T, Calmy A. Clinicopathologic aspects of a papulovesicular eruption in a patient with COVID-19. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (8): 922-924. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1966.
 55. Torres-Navarro I, Abril-Pérez C, Roca-Ginés J, Sánchez-Arráez J, Botella-Estrada R. A case of cefditoren-induced acute generalized exanthematous pustulosis during COVID-19 pandemics. Severe cutaneous adverse reactions are an issue. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e537-e539. doi: 10.1111/jdv.16664.
 56. Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V, Mambri A, Marchesiello A, Michelini S et al. A late-onset widespread skin rash in a previous COVID-19-infected patient: viral or multidrug effect? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e438-e439. doi: 10.1111/jdv.16633.
 57. Delaleu J, Deniau B, Battistella M, de Masson A, Bensaid B, Jachiet M et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine prescribed for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (8): 2777-2779.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.046.
 58. Robustelli TE, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by Hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (9): e457-e459. doi: 10.1111/jdv.16613.
 59. Vanegas RA, Efe D, Fischer M. Drug-induced vasculitis in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (8): e361-e362. doi: 10.1111/jdv.16588.
 60. Monte SJ, Cruañes MJ, García-García M, García-Gil MF. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19. Eritema multiforme inducido por hidroxycloquina en paciente con COVID-19. *Medicina Clínica.* 2020; 155 (5): 231. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.004>
 61. Sakaida T, Tanimoto I, Matsubara A, Nakamura M, Morita A. Unique skin manifestations of COVID-19: is drug eruption specific to COVID-19? *J Dermatol Sci.* 2020; 99 (1): 62-64. doi: 10.1016/j.jderm.2020.05.002.
 62. Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Melian-Olivera A, Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Del Real CM et al. Comment on "Generalized pustular figurate erythema: a newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine": report of a COVID-19 patient with particular findings. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13852. doi: 10.1111/dth.13852.
 63. Enos T, Jeong HS, Vandergriff T, Jacobe HT, Chong BF. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by empiric hydroxychloroquine for presumed COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13834. doi: 10.1111/dth.13834.
 64. Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leukocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e579-e581. doi: 10.1111/jdv.16737.
 65. Ordieres-Ortega L, Toledo-Samaniego N, Parra-Virto A, Fernández-Carracedo E, Lavilla-Olleros C, Demelo-Rodríguez P. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (4): e13658. doi: 10.1111/dth.13658.
 66. Taskin B, Vural S, Altug E, Demirkesen C, Kocatürk E, Celebi I et al. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e534-e535. doi: 10.1111/jdv.16662.
 67. Bitar C, Chan MP, Harms PW, Fullen DR, Gudjonsson JE, Eshaq M et al. Cutaneous manifestations of hospitalized coronavirus disease 2019 patients: a report of six cases with clinicopathologic features and viral RNA in situ hybridization. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e656-e659. doi: 10.1111/jdv.16741.
 68. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodríguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e541-e542. doi: 10.1111/jdv.16670.
 69. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia Del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (10): e536-e537. doi: 10.1111/jdv.16663.
 70. Hashizume H, Sano Y, Furukawa S, Imokawa S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking coronavirus disease 2019: a case report. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020; 34 (10): e557-e559. <https://doi.org/10.1111/jdv.16705>
 71. Schnapp A, Abulhija H, Maly A, Armoni-Weiss G, Levin Y, Faitatziadou SM et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric hyperinflammatory shock syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (11): e665-e667. doi: 10.1111/jdv.16749.
 72. Leis-Dosil VM, Sáez Vicente A, Lorigo-Cortés MM. Panniculitis eosinofílica secundaria a infección por COVID-19 [Eosinophilic Panniculitis Associated With COVID-19]. *Actas Dermo-Sifilograficas.* 2020; 111 (9): 804-805. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.003>
 73. Tehranchinia Z, Asadi-Kani Z, Rahimi H. Lichenoid eruptions with interface dermatitis and necrotic subepidermal blister associated with COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13828. doi: 10.1111/dth.13828.
 74. Shaigany S, Gnirke M, Guttman A, Chong H, Meehan S, Raabe V et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet.* 2020; 396 (10246): e8-e10. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9)
 75. Gianotti R, Recalcati S, Fantini F, Riva C, Milani M, Dainese E et al. Histopathological study of a broad spectrum of skin dermatoses in patients affected or highly suspected of infection by COVID-19 in the Northern Part of Italy: analysis of the many faces of the viral-induced skin diseases in previous and new reported cases. *Am J Dermatopathol.* 2020; 42 (8): 564-570. doi: 10.1097/DAD.0000000000001707.

Conflicto de intereses: No hay conflicto de intereses.