

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászatán észlelt SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatos esetek ismertetése és irodalmi áttekintés

Case series of skin symptoms possibly related to SARS-CoV-2 infection admitted to Heim Pál Children's Hospital and review of the literature

VERES KLÁRA DR.¹, GÁL ANDREA IZABELLA DR.¹, SZABÓ ANDRÁS DR.², PATAKY BORBÁLA DR.³, SZENTIRMAI RÉKA DR.⁴, ZSIGMOND BORBÁLA DR.⁵, MARTONOSI ÁGNES RITA DR.⁵, SZALAI ZSUZSANNA ZSÓFIA DR.¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest¹

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia és Nephrológia Osztály, Budapest²

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Budapest³

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Központi Aneszteziológiai Osztály és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest⁴

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermek Bel-, és Tüdőgyógyászati Osztály, Budapest⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A 2019. decemberében Kínából kiinduló, COVID-19 pandémiát a SARS-CoV-2 vírus okozza. A vírus által kiváltott súlyos, akár életet veszélyeztető légúti tünetek mellett idővel számos szisztémás tünetről és aspecifikus bőrtünetről számoltak be az irodalomban. Jelen cikkben a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben 2020. november 15. és december 31. között vizsgált betegek közül azok kerülnek ismertetésre, ahol a háttérben a SARS-CoV-2 vírus kiváltó szerepe felmerült. Négy pernio-szerű acralis tünetekkel jelentkező és egy Kawasaki betegséghez hasonló, sokszervi elégtelenséggel járó eset kerül bemutatásra. A cikkben bemutatott gyermekek SARS-CoV-2 PCR vizsgálata minden esetben negatív volt, azonban az ellenanyag vizsgálattal két esetben magas antitest titer volt kimutatható. További egy esetben az első antitest vizsgálat során kétes pozitívitás szerepelt, egy hónappal később magas ellenanyagszint igazolódott. Ezek alapján feltételezhetően a pernio-szerű tünetek és a Kawasaki betegséghez hasonló sokszervi elégtelenség is a COVID-19 késői tünetei közé sorolhatóak. A szerzők továbbá összefoglalják a gyermekeknél jelentkező, SARS-CoV-2 infekcióval összefüggésbe hozott leggyakoribb bőrtüneteket és rámutatnak a felnőttektől eltérő gyermekkori aspektusokra.

Kulcsszavak:

COVID-19 – SARS-CoV-2 – pernio – COVID-lábuujj – MIS-C/PIMS – erythema multiforme

SUMMARY

The COVID-19 pandemic, which started in China in December 2019, is caused by the SARS-CoV-2 virus. In addition to severe, even life-threatening respiratory symptoms caused by the SARS-CoV-2 virus, a number of systemic and atypical skin symptoms have developed in young patients. This article presents cases of skin symptoms possibly provoked by SARS-CoV-2 virus attended to Pál Heim Children's Hospital from 15 November to 31 December 2020. Four chilblain-like acral lesions and one case of multiple organ failure similar to Kawasaki disease are presented. The SARS-CoV-2 PCR test was negative in all cases, however, high antibody titer was found by serologic testing for antibodies in two cases. In another case, the first antibody test found doubtful positivity, however, high antibody levels were confirmed one month later. Based on our findings, it is presumed, that pernio-like symptoms and multiple organ failure similar to Kawasaki disease could be late symptoms of COVID-19. The authors also summarize the most common skin symptoms associated with SARS-CoV-2 infection in children, highlighting the different pediatric aspects from adult cases.

Key words:

COVID-19 – SARS-CoV-2 – pernio – COVID-toe – MIS-C/PIMS – erythema multiforme

2019. decemberében Kína Hubei tartományában, Vuhan városában ismeretlen etiológiájú pneumoniával járó megbetegedéseket jelentettek (1). 2020. januárjában az érintettek alsó légútjaiból vett mintákból egy új típusú, lipid burokkal rendelkező RNS vírus, a Béta-koronavírusok közé tartozó, *SARS-CoV-2* (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) volt kimutatható (2-5). Az általa kiváltott tünetegyüttes a COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) nevet kapta. A COVID-19 a gyors korlátozó lépések ellenére rohamos ütemben terjedt, a WHO (World Health Organization) 2020. március 11-én nyilvánította pandémiává (6).

2021. január 3-áig 84,5 millió COVID-19 pozitív esetet diagnosztizáltak. Az irodalmi adatok alapján az igazolt COVID-19 pozitív esetek mindössze 1-5%-a 18 év alatti (7-9). Valószínűleg ez az arány a valóságban magasabb, azonban *SARS-CoV-2* infekció gyermekeknél a felnőttekhez képest gyakrabban, egyes beszámolók szerint akár 90% feletti arányban aszimptomatikus marad (7). A tünetes esetek is enyhébbek és jobb prognózist mutatnak, a felnőtteknél észlelteknél, halálos eset igen ritkán fordul elő (7, 9-10). Domináló tünet a láz és a köhögés, ritkábban felső légúti tünetek és fáradtság, esetleg hasmenés, hányás jelentkezik (10-13).

Az idősebb gyerekekhez hasonlóan újszülöttekre is az enyhe tünetek jellemzőek, azonban előfordulnak intenzív ellátásra szoruló esetek is. A perinatalis időszakban észlelt COVID-19 gyanús eseteket vizsgáló tanulmányok alapján a *SARS-CoV-2* vírus transzplacentáris terjedése kifejezetten ritka, azonban COVID-19 pozitív terhes nőknél gyakoribb a foetalis distressz és a koraszülés, valamint az újszülötteknél légzési elégtelenség és pneumonia jelentkezhet (7, 10, 14-15). Beszámoltak súlyos esetekről is, ahol DIC (Disszeminált Intravasculáris Coagulatio), illetve asphyxia lépett fel, továbbá halálos kimenetel is előfordult (16). Az irodalmi adatok döntő többsége szerint az ellenanyag sem jut át a placentán, így az újszülöttek védtelenek a vírussal szemben (16).

A szisztémás tünetek mellett, a *SARS-CoV-2* vírus megjelenése óta világszerte megnőtt a gyakran atípusos, más kórképbe nem illeszthető bőrtünetek száma, amelyekről először Olaszországban számoltak be (17-18). A *SARS-CoV-2* infekcióval összefüggésbe hozott bőrtünetek közé urticariform, maculopapulosus / morbilliform exanthema, vesiculosus / herpetiform / varicelliform, purpurákkal jelentkező (19-21), ritkábban erythema multiforme-szerű tünetek (3, 22-23), valamint vazospasmus által kiváltott livedoid, illetve acralis thrombotikus-ischaemiás léziók tartoznak.

A gyerekeknél a bőrtünetek a felnőttekhez képest, a szisztémás tünetekhez hasonlóan, eltérő formában jelentkeznek és enyhébb lefolyást mutatnak (11-12, 24), azonban gyermekeknél is megjelent egy potenciálisan életet veszélyeztető, sokszervi elégtelenséggel járó, MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) nevű kórkép (11).

Fagyáshoz hasonló tünetek

Gyerekeknél az egyik leggyakrabban észlelt bőrtünet a fagyáshoz (perniohoz) hasonló, ún. COVID-lábujj, amely általában késői tünetként jelentkezik. Felnőtteknél a COVID-19 bőrtünetek 19-40%-a tartozik ebbe a csoportba (21, 25).

A klasszikus pernio az acralis területek dorsalis felszínén, 24 órán túl fennálló, livid-erythemás, ödémás maculák, csomók, időnként akár kifehélyesedő plakkok formájában jelentkezik. Kiváltó ok elsősorban a hideg, azonban ritkán autoimmun betegség vagy malignus tumor is provokálhatja. Fájdalom, viszketés, égő érzés kísérheti, a kezelése tüneti. Spontán múlhat, azonban gyakran recidivál a téli évszakokban.

A COVID-19 betegséggel összefüggésbe hozható, acralisan jelentkező tünetek felnőtteknél sokszor az intenzív terápiás ellátásban részesülő, rossz állapotú betegek thrombotikus-ischaemiás következményei. Ezzel szemben a gyermekeknél jó általános állapotban, gyakran egyéb tünet nélkül jelentkeznek fagyáshoz hasonló bőrtünetek (26), az átlag életkor 12-14 év (25, 27). A nemek szerinti megoszlást tekintve az irodalomban eltérő adatok szerepelnek: számos esetben magasabb férfi arányról számoltak be (25-26), de a tanulmányok döntő többségében egyenlő a nemek közötti eloszlás (27). A tüneteket nem előzi meg hideghatás és az anamnézisben sem szerepel pernio. A tünetek dominálón az alsó végtagok ujjain jelentkeznek (74-100%), jóval ritkábban érintik a kéz ujjait (21, 25-27). Gyakran multiplex, kerek, néhány millimétertől pár centiméteresig terjedő, livid-erythemás, ödémás, vagy purpurákkal tarkított, időnként infiltrált plakkok jelentkeznek. Érinthetik az egész ujjat, gyakran éles határral végződnek a metacarpophalangealis ízület felett. A periungualis és subungualis területek is érintettek lehetnek. Időnként vesiculák, bullák jelentkezhetnek, ritkán sötét livid, vagy fekete pörkképződés kísérheti. A talp, sarok és a lábfej lateralis része is érintett lehet, általában ecchymosis vagy infiltrált plakkok formájában (29). Szubjektív panaszként leggyakrabban fájdalom (20-30%) és viszketés (20-30%) jelentkezik (21, 27), de a bőrtünetek legtöbbször tünetmentesek maradnak (26).

Dermatoszkópos vizsgálat során erythemás, livid, barna vagy szürke árnyalatú háttér, és erythemás vagy lila globulusok láthatóak a legtöbb esetben. Perifériásan szürkésbarna reticularis hálózat észlelhető az esetek 30%-ában (28). Emellett leírtak már a körömön szálkabevezéseket, dilatált kapillarisokat a körömrédeon és subcornealis haemorrhagiás pontokat. (28-29).

A pernio-szerű tünetek videokapillármikroszkópos vizsgálata során az esetek többségében perikapilláris ödéma, ectasia, abnormális kapillarisok, és microbevezések voltak láthatóak (25). Érdekes módon ezek a tünetek egyes esetekben a kéz- és lábujjakon is fennálltak akkor is, ha csak a lábujjakon volt bőrtünet. A videokapillármikroszkópos vizsgálat során észlelt eltérések egyeznek a klinikai képpel (erythema, ödéma, purpura), de a klasszikus perniohoz képest súlyosabbak,

ugyanis pernioban nincs microhaemorrhagia (25).

Szöveti vizsgálatnál epidermalis necroticus keratinocyták, dilatált kapillárisok, superficialis dermalis ödéma, superficialis és mély perivascularis lymphocytás infiltrátum, lymphocytás eccrin hidradenitis, vörösvérsejt extravasatum és egyéb éreltérések (endothelialitis, microthrombusok, fibrin depozitumok, az érfalon immunglobulin / komplement depozitumok) kerültek leírásra (30-31).

A laboratóriumi leletekben lényegi eltérés legtöbbször nem szerepel, az autoimmun panel és a véralvadási paraméterek is normál tartományban vannak (26). Bizonyos esetekben D-dimer emelkedés figyelhető meg (32). Vírusserológiai (CMV, Parvo-vírus B19, EBV, Coxsackie-vírus) vizsgálat egyes közlemények szerint hasznos lehet a háttérben lévő társfertőzések kizárása céljából (32).

Felnőtteknél a kezdetben közölt adatok szerint az esetek nagyjából 40%-ában volt kimutatható aktív SARS-CoV-2 fertőzés (PCR) (21), míg ez az arány gyerekeknél már akkor is jelentősen alacsonyabb volt (24-27, 33). Az újabb irodalmi adatok szerint az esetek még kisebb százalékában sikerül bizonyítani PCR vagy ellenanyag vizsgálatnál a háttérben SARS-CoV-2 infekciót (32, 34-35), ezért az egyértelmű összefüggés még mindig vitatott (32, 34, 36).

A pontos pathomechanizmus egyelőre nem ismert, azonban már több lehetséges hipotézis is napvilágot látott. A vírus kiváltotta 1-es típusú interferonopathia elmélet szerint a korai INF-1 (interferon-1) válasz microangiopathiás eltéréseket indukálhat, ami lupus-erythematosus-szerű perniobák megfelelő tünetekhez vezethet. Súlyosan érintett COVID-19 betegeknek az INF-1 szint alacsony, azonban a pernio-szerű tünetekkel rendelkezőknél egy erős INF-1 válasz feltételezhető a SARS-CoV-2 vírus ellen, ami jelentősen csökkenti a vírusreplikációt (30, 36). Az INF-1 csökkenti az ellenanyag termelést is, ami magyarázhatja az ellenanyag vizsgálatok negativitását (34). Az ismert 1-es típusú interferonopathia szövettani eltérései csaknem megegyeznek a COVID-19-ben észlelt acralis tünetek szövettanával, valamint az INF-1 szintje eleve magasabb gyerekek és fiatal felnőttek esetében (29).

A thrombotikus/koagulopathiás elmélet magyarázatot adhat a pernio-szerű tüneteknél észlelt microthrombusokra, amelyek akár normál, vagy alig emelkedett D-dimer mellett is létrejöhetnek.

A harmadik elmélet a vasculitis hipotézis, amely SARS-CoV-2 vírus által kiváltott, specifikus microangiopathiás eltéréseket feltételez a háttérben. Az erekre gyakorolt direkt vírus hatás lehetőségét támasztja alá az erythema multiforme, illetve pernio-szerű tünetek szövettani mintájában endothelsejteken és verejtékmirigyekben immunhisztokémiai módszerekkel kimutatott vírusproteinek jelenléte (29, 37). Acralisan jelentkező bőrtünetek szövettani mintájában látható endothelialitis és lymphocytás vasculitis szintén alátámasztja ezt az elméletet (29).

A bezártság miatti inaktív, ülő életmód, illetve a mezítláb hideg burkolatokkal történő érintkezés szintén felmerült, mint provokáló faktor (20, 34).

A COVID-lábujj prognózisa kiváló, specifikus kezelés nélkül, átlagosan 14-30 nap alatt nyomtalanul gyógyul (21, 25, 26). A szubjektív tüneteket analgetikumok és antihisztamin csökkentheti.

Erythema multiforme-szerű tünetek

Az EM (Erythema multiforme) akut, önmagától gyógyuló, hyperszenzitivitási reakció eredményeképpen, gyakran szimmetrikusan jelentkező, jellegzetes erythemás target/targetoid lézió. Az EM háttérben leggyakrabban infekció áll, gyermekeknél döntően herpeszvírus vagy *Mycoplasma pneumoniae*. Előfordulnak gyógyszer provokálta esetek is. Több EM-szerű bőrtünet került már közlésre, ahol PCR, illetve immunhisztokémiai vizsgálatnál SARS-CoV-2 infekció igazolódott (37-38). Előfordul önmagában, vagy pernio-szerű tünetek mellett, valamint leírtak súlyos cheilitisszel, conjunctivitisszel együtt jelentkező tüneteket is (39). EM-szerű bőrtünetek gyermekeknél és felnőtteknél is jelentkezhetnek. Legtöbbször maga a SARS-CoV-2 infekció tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel zajlik (38). A klinikai megjelenés, a lokalizáció megfelel, azonban a szövettan eltér a klasszikus EM-ben látott tünetektől: interface dermatitis necroticus keratinocyták nélkül, subcutisig terjedő lymphocytás infiltrátum vasculopathiás eltérésekkel, enyhe-közepes spongiosis (37). A szövettani kép a pernio-szerű tünetekhez hasonló.

Oralis és lokális kortikoszteroid terápia mellett 1-3 hét alatt nyomtalanul gyógyul (37).

Urticaria, urticariform tünetek

COVID-19 betegségben gyakori bőrtünet az urticaria, illetve az urticariform tünetek. Felnőtteknél a bőrtünetek 10-20%-a tartozik ebbe a csoportba (19, 21, 38) és általában egyidőben jelentkeznek a többi jellegzetes tünettel. Gyerekeknél legtöbbször a SARS-CoV-2 infekció egyedüli tünete, ezért tesztelésre is csak ritkán kerül sor. Legtöbbször viszketés kíséri (21). Átlagosan egy hét alatt szűnik meg (21).

Maculopapulosus exanthema

A maculopapulosus exanthema a COVID-19 bőrtünetek leggyakoribb megjelenési formája (47%), mely általában a betegségre jellemző egyéb tünettől egy időben (21), dominálón a törzsen, végtagokon jelentkezik. Emellett pityriasis rosea-szerű, illetve purpurával járó tünetek is előfordulnak (21). Szubjektív panaszként viszketésről számolnak be az esetek nagyjából 50 %-ában (21). Ebben a csoportban felnőtteknél körülbelül 2%-os a mortalitási arány (21).

Hólyagos bőrtünetek

Az irodalomban megjelent esetismertetések alapján a COVID-19-hez köthető bőrtünetek 4-15%-a hólyagos formájában jelentkezik (19, 21, 38). Az első publikáció 22 igazolt SARS-CoV-2 fertőzöttnél, a felső légúti tünetek után átlagosan 3 nappal jelentkező, varicella-szerű bőrtünetről számolt be (19). A későbbiekben számos, COVID-19 betegséggel összefüggésbe hozható, disszemináltan jelentkező, monomorf vesiculosus tünetet írtak le. A hólyagos tünetek dominálón a törzsön jelentkeznek, de előfordulnak az alsó végtagokon is (19, 21). Papulosus, pörkkel fedett, haemorrhagiás tünetek gyakran kísérik, enyhe viszketés is jellemző. A bőrtünetek gyakran megelőzik a szisztémás tüneteket, vagy velük egy időben jelentkeznek (19, 21). Átlagosan 8-10 nap alatt gyógyulnak, és nem korrelálnak az alapbetegség súlyosságával (19, 21).

Hólyagos bőrtünetek esetén a *HSV-1*, *HSV-2* és *HZV* infekciókat ki kell zárni. Néhány esetben koinfekció igazolódott *herpeszvírusokkal* (21, 38).

Gyermekkori koronavírus fertőzéshez kapcsolódó többszervi gyulladás

A COVID-19 betegség megjelenésével fokozatosan szaporodott a gyerekeket érintő, súlyos állapotot eredményező, több szervet érintő, Kawasaki-szindrómához hasonló tünetegyüttes. A SARS-CoV-2 infekció után 2 - 4 héttel jelentkező betegség Európában Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS), USA-ban Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) nevet kapta (40). Előfordulása meglehetősen ritka, 0,14% (11). Magas lázzal, keringésösszeomlással (hypotenzio, shock), kardiális érintettséggel, gastrointestinalis panaszokkal, coagulopathiával, magas gyulladásos értékekkel, emelkedett D-dimmerrel és pancytopeniával/lymphopeniával jár (11, 38). Gyakran kíséri légzési elégtelenség (ARDS), veseérintettség, illetve neurológiai tünetek. A bőrtünetek nem specifikusak, gyakori a maculopapulosus exanthema, kéz - lábfej ödéma, nonpurulens conjunctivitis és egyéb szájnyálkahártya eltérések (málnanyelv, cheilitis, tonsillitis). A SARS-CoV-2 PCR csak az esetek 20 - 40%-ában pozitív, azonban 80 - 90%-ban korábban lezajlott infekció igazolódik az ellenanyagkimutatás során. Kezelése a vitális paraméterek stabilizálása mellett intravénás immunglobulinnal, parenteralis kortikoszteroiddal, thrombocyt-aggregációgátlóval, és esetenként biológiai terápiával történik.

Egyéb, SARS-CoV-2 infekcióval összefüggésbe hozható bőrtünetek

Nem specifikus vírusexanthema, illetve ereket érintő bőrtünetek, mint például a thrombocytopeniás purpura, livedoid tünetek, valamint nyálkahártya érintettség szintén előfordul (38). Az összefüggés a COVID-19 betegséggel

nem mindig egyértelmű és sok esetben nem is bizonyítható, azonban gondolni kell rá.

Anyag - módszer

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet bőrgyógyászati rendelésén 2020. november 15. és 2020. december 31. között jelentkező, SARS-CoV-2 infekcióval összefüggésbe hozható bőrtünettel jelentkező gyermekek kerülnek bemutatásra. A SARS-CoV-2 vírus direkt kimutatása nasopharyngealis mintavétel után, *DNA-Technology PREP-NA NDA-RNA Extractiós Kittel* történő RNS izolálás után, *Seegene Allplex SARS-CoV-2 Assayt* használva, *CFX96 (Bio-RAD, USA)* nevű eszközzel, RT-PCR (Reverse-Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) módszerrel történt. A korábban lezajlott COVID-19 betegség igazolására a SARS-CoV-2 antigén specifikus ellenanyag vizsgálat az *Elecys Anti-SARS-CoV-2* reagenst alkalmazva, elektrokemilumineszcens-immunoassay működési elven alapuló, *Cobas e 411 (Roche, Németország)* automatával történt. Mértékegysége a COI (Cut-Off Index). Ez a módszer csak az érett IgM, IgG és IgA ellenanyagokat mutatja ki, ezáltal minimális az álpozitív esetek száma.

Esetismertetés

1. beteg

Az első eset egy 16 éves, 3 hete subfebrilis, ukrán állampolgárságú fiúgyermek volt, akit hasi panaszok, illetve ascites miatt a Gasztroenterológiai Osztályon vizsgáltak. A bőrtünetei a vizsgálat előtt 3 nappal jelentkeztek. Szubjektíven enyhe zsibbadást jelzett, lábujjai nyomásra kissé érzékenyek voltak. Fizikális vizsgálattal jelentős ascites mellett a jobb lábfejen 7x8 cm-es területen fájdalmas, livid-erythemás, duzzadt plakk, a jobb láb ujjain, dominálón a distalis ujjperceken livid, hálózatos elrendeződésű maculák voltak láthatóak (1. ábra).



1. ábra

1. beteg: jobb lábujjajakon, dominálón a distalis ujjperceken livid, hálózatos elrendeződésű maculák, a lábfejen 7x8 cm-es, livid-erythemás, ödémás plakk

Laboratóriumi leleteiben enyhe leukocytosis, és össz-IgE emelkedés, valamint jelentős eosinophilia és kifejezetten emelkedett D-dimer érték szerepelt. Egyéb véralvadási paraméterek normál tartományban voltak. *SARS-CoV-2* PCR negatív eredményt mutatott, azonban az ellenanyag vizsgálat (IgM, IgG, IgA) magas ellenanyag títert igazolt, ami lezajlott infekcióra utalt. Autoimmun panel, Quantiferon teszt, tumormarkerek, *HIV*, *Hepatitis A,B,C*, ASCA, ANCA, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara*, *Yersinia enterocolitica* szerológia, valamint a széklet tenyésztés negatív volt. A mellkasröntgen felvételen eltérés nem igazolódott. A hasi MR, endoszkópos vizsgálat és biopsziás mintavétel, valamint ascites punctatum laboratóriumi elemzése alapján eosinophil ascites került megállapításra. Az alsó végtagi Color-doppler UH-vizsgálat során mélyvénás thrombosis nem volt kimutatható. A haematológiai vizsgálat során vérképző rendszeri betegség nem igazolódott, thrombocyta-aggregáció-gátló terápiát javasoltak. A szemészeti, kardiológiai és neurológiai kivizsgáláson körjelző eltérést nem találtak.

A bőrtünetek 2 hét után nyomtalanul gyógyultak helyi dezinficiens kezelés mellett.

2. beteg

15 éves fiúgyermek, 10 napja jelentkező, fájdalmas, viszkető tünetekkel érkezett sebészeti rendelésről ambulanciánkra. A bal III. lábujj középső percének dorsalis felszínén, illetve a IV-V. lábujjakon livid-erythemás plakkok, bullák és purpura-szerű tünetek, a bal I. és a jobb láb összes lábujján livid-erythemás maculák, illetve mindkét lábon az ujjak distalis percén livid elszíneződés volt látható (2. ábra). Az érintett területek tapintata kissé melegebb volt, nyomásra enyhe érzékenységet jelzett. A tünetek megjelenése előtt egy éjszaka hidegrázása volt, trauma, hideghatás nem érte.



2. ábra

2. beteg: a bal III-V. lábujjakon livid-erythemás plakkok, bullák és purpura-szerű tünetek, az I. lábujjon livid-erythemás maculák, az összes lábujj distalis percén livid elszíneződés

Laborleleteiben vérkép, gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek, autoimmun panel, D-dimer, véralvadási paraméterek eltérést nem mutattak. *SARS-CoV-2* PCR és ellenanyag vizsgálat (IgM, IgG, IgA) infekciót nem igazolt. Lokális dezinficiens kezelés és orális rutozid-trihidrát, illetve aszkorbinsav mellett tünetei gyorsan javultak, az egy hetes kontroll során a bullák megnyíltak, a livid erythema jelentősen csökkent, a viszketés megszűnt. 1 hónappal később halvány livid-erythemás maradványtüneteket lehetett látni.

3. beteg

12 éves fiúgyermek előző nap jelentkező, duzzadt, nyomásra érzékeny, kissé zsibbadó acralis tünetekkel érkezett a Sürgősségi Ambulanciánkra. Dominálón a II-IV., kisebb mértékben az I. és V. lábujjak duzzadtak voltak, livid-erythemásan elszíneződtek. A bal láb II. ujj distalis ujjpercén pontszerű bevérzések, hideg tapintatú lábfej volt észlelhető (3.a,b,c ábra). Kifejezett fáradtságot észlelt 2 héttel korábban, ezért iskolába sem járt az elmúlt időszakban. Láz, hőemelkedés, egyéb szisztémás tünet nem volt. Anamnézisében 1



3. ábra

3. beteg: az első vizsgálat során észlelt, dominálón a II-IV., kisebb mértékben az I. és V. lábujjak ödémásak (a), helyenként livid-erythemásan elszíneződtek.

Egy hónapos kontroll során észlelt maradványtünetek (b,c)

éve jelentkező hasi panaszok miatti gastroenterológiai kivizsgálás, laktóziintolerancia miatt gondozás szerepelt. Laboratóriumi leleteiben a rutin-, gyulladáshoz kapcsolódó és véralvadási paraméterek, D-dimer normál tartományban voltak. *SARS-CoV-2* PCR vizsgálat nem igazolt aktuálisan zajló fertőzést. *SARS-CoV-2* szerológiai (IgM, IgG, IgA) vizsgálat során az ellenanyag titer minimálisan emelkedett értéket mutatott, ami kétes eredménynek számított. Egy hónappal később a kontroll szerológiai vizsgálat jelentősen emelkedett ellenanyag títert igazolt. Lokális fertőtlenítő és orális érfalerősítő kezelés mellett a tünetei fokozatosan javultak. Egy héttel később a kontroll vizsgálat során már csak halvány erythema volt látható, a duzzanat és a bevérzés megszűnt. Az 1 hónapos kontroll során alig látható halvány maradványtünetek látszottak.

4. beteg

A 12 éves fiúgyermek a jobb láb ujjain 1,5 hete jelentkező, fájdalmas, duzzadt, progresszív bőrtünetekkel érkezett. Vizsgálatakor a jobb láb ujjainak distalis percén livid-erythemás elszíneződés, a halluxok medialis felszínén purpura-szerű tünetek voltak láthatóak. A gyermek láztalan volt, egyéb tünete nem jelentkezett az elmúlt hónapban. Laboratóriumi leleteiben lényegi eltérés nem szerepelt, a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek, D-dimer, autoimmun panel, D-vitamin szint normál tartományban volt. *SARS-CoV-2* PCR és ellenanyag vizsgálat (IgM, IgG, IgA) infekciót nem igazolt. Helyi fertőtlenítő kezelés és orális rutozid-trihidrát, illetve aszkorbinsav mellett

bőrtünetei javulásnak indultak, 3 hét után már csak halvány maradványtüneteket észleltünk.

5. beteg

A 8 éves fiúgyermeket 11 napos intenzív osztályos kezelése során vizsgáltuk bőrtünetei miatt. 2020. október végén az egész család COVID-19 fertőzésen esett át. A gyermeknél enyhe tünetek zajlottak, pár nap alatt szűntek. Intenzív osztályos felvétele előtt 6 nappal magas láz (T^{\max} 39,5 fok) kezdődött hasfájással, enteritisszel, majd két nap múlva napi 1-2 hányás és hasán, bokáján, csuklóján maculopapulosus exanthema jelentkezett. A következő két napban a tünetek fokozódtak, az általános állapota jelentősen romlott, valamint a conjunctivája erezetté vált. A Sürgősségi Ambulancián észlelt hypotonia, tachypnoe miatt MIS-C iránydiagnózissal az Intenzív Osztályra került.

Bőrgyógyászati vizsgálatra a 3. ápolási napon került sor. Ekkor a törzsön, a mons pubison konfluáló, erythemás maculopapulosus exanthema, a kéz és láb ujjain, illetve a nyomásnak kitett helyeken livid-erythemás, ödémás plakkok voltak láthatóak (4. ábra). A laboratóriumi paramétereiben emelkedett gyulladásos értékek, D-dimer, kardiális necroenzimek, valamint thrombocytopenia, hypalbuminaemia szerepeltek. PCR-teszt negatív eredményt mutatott, azonban az ellenanyagvizsgálat (IgM, IgG, IgA) során magas ellenanyagtiter igazolódott. A hypotonia és CO₂-retenció miatt gépi lélegeztetést kezdtek, IVIG (intravénás immunglobulin) és emelt dózisu kortikoszteroid lökésterápiában részesült, melyet csökkentett dózisu parenteralis szteroid kezeléssel folytattak. Parenteralis folyadékpótlás, keringéstámogatásként noradrenalin, subcutan thrombosis profilaxis LMWH-val, illetve albuminpótlás történt. Az emelkedett kardiális enzimek myocarditisre utaltak. A kamrák szisztolés funkciója a kardiológiai vizsgálatok során kielégítőek voltak, azonban az ápolásának 3. napjától jelentkező ödéma, ascites és pleuralis folyadékgyülem miatt 4 napig parenteralis kacsdiuretikum kezelésre szorult. Ödémáit ürítette, diurézise rendeződött. Magas, nehezen csillapítható láza a nyolcadik ápolási napon csökkent, majd másnapról megszűnt. A 9. napon megtörtént az extubációja, a 11. naptól kezdve további 5 napon keresztül belgyógyászati osztályos keretek között fokozatosan felépült. A bal vena subclaviában lévő centralis kanült vélhető paravasatio miatt el kellett távolítani, a helyén 1,5x4 cm-es necrosis alakult ki. Otthonába alacsony dózisu orális kortikoszteroid, D-vitamin-szupplementáció és thrombocyta-aggregáció-gátló szedése mellett, stabil állapotban



4. ábra

A törzsön helyenként konfluáló, erythemás maculopapulosus exanthema, a jobb kéz 4 ujján, illetve a jobb sarkon livid-erythemás, ödémás plakkok

távozott. A bőrtünetei ekkor még halványan fennálltak, illetve erőlködésre felerősödtek, majd a 3. hét után nyomtalanul gyógyultak.

Eredmények

2020. november 15. és december 31. között a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet bőrgyógyászati rendelésén 4 acralis tünetekkel érkező, 12-16 év (átlag 13,75) közötti fiúgyermeket vizsgáltunk. Ambulanciánkra 1-10 nappal a tünetek megjelenése után érkeztek. Rutin laborparaméterek, gyulladásos értékek vizsgálata során az első esetben (1. beteg) észlelt enyhe leukocytosison és eosinophilán kívül a többi esetben (2-4. beteg) eltérés nem igazolódott. Az első gyereknél (1. beteg) az eosinophil sejtek száma feltehetően az alapbetegség (eosinophil ascites) miatt emelkedett meg, a bőrtünetével nem volt összefüggésbe hozható. Az autoimmun szerológia mindegyik esetben (1-4. beteg) negatív volt. D-dimer emelkedés egy esetben (1. beteg) volt kimutatható, a többi véralvadási paraméterben eltérés nem igazolódott (1-4. beteg). A PCR-teszt aktívan zajló infekciót nem igazolt egyik esetben sem (1-5. beteg). Szerológiai módszerrel az egyik esetben (1. beteg) magas antitest titer (40 COI) volt kimutatható. Egy másik esetben (3. beteg) az első vizsgálatkor a szerológiai teszt kétes pozitív eredménynek számító értéket mutatott (0,24 COI), majd az 1 hónapos kontroll során a titer jelentősen megemelkedett (85,83 COI).

Az 5. beteg esetében (8 éves fiúgyermek) az anamnézisben COVID-19 megbetegedés szerepelt. A sokszervi elégtelenségre utaló tünetek nagyjából 2 héttel később jelentkeztek. A laboratóriumi paraméterek vizsgálata során a MIS-C betegségnek megfelelően, magas gyulladásos értékek, kardiális necroenzimek, és D-dimer, valamint thrombocytopenia, hypalbuminaemia igazolódott. Az ellenanyagtiter ebben az esetben is igen magas értéket mutatott (137,1 COI).

A fentiek alapján, a feltételezésünk szerint a pernio-szerű tünetek és a MIS-C-hez kapcsolódó bőrtünetek a SARS-CoV-2 infekció késői bőrtüneteként jelentkeztek.

Megbeszélés

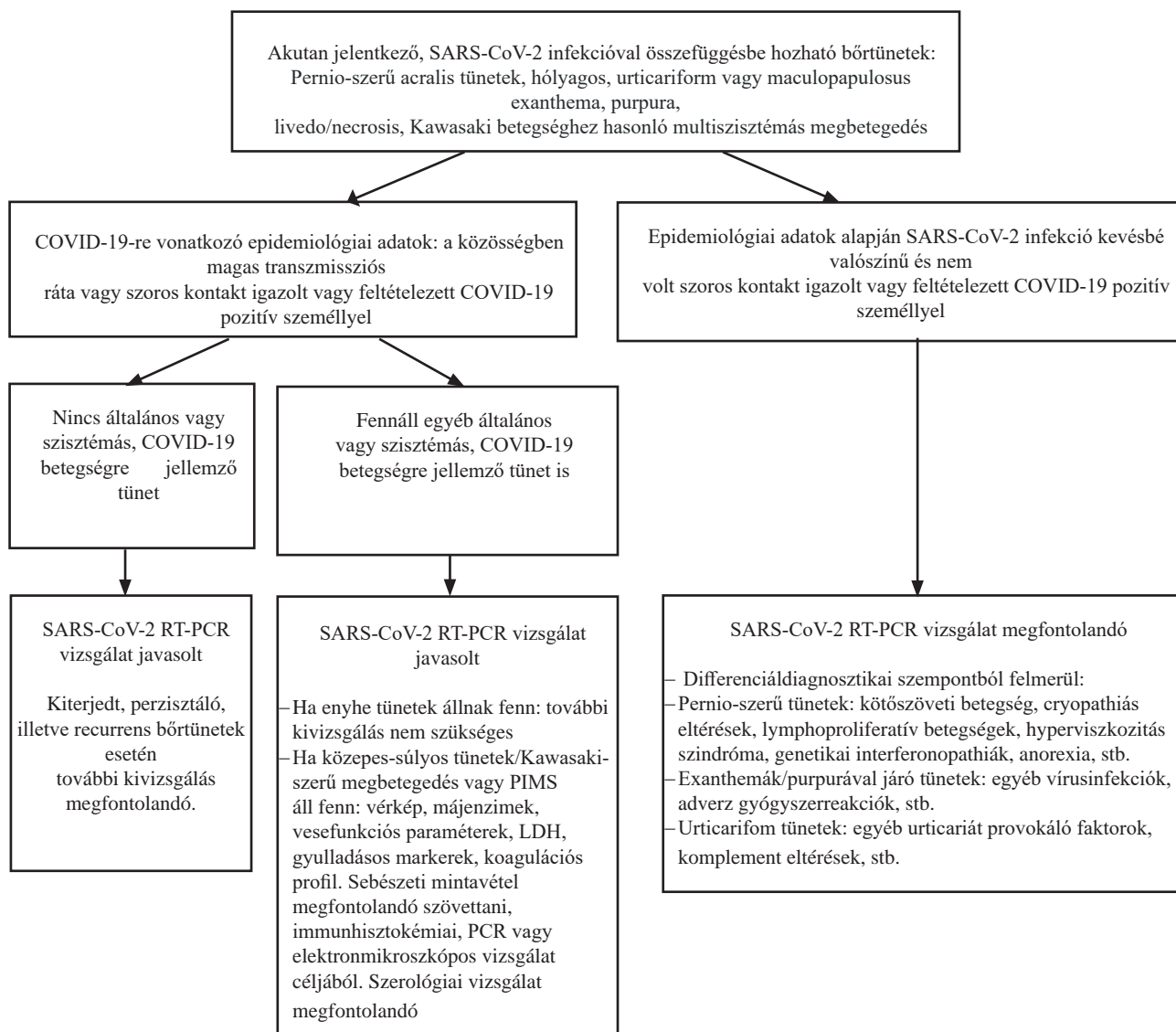
Zhounghua és mtsai. 72314 COVID-19 esetet vizsgáló tanulmányában az igazolt esetek között a 0-9 évesek aránya 0,9%, 19 év alattiak aránya 2,1% volt (9). Más beszámolók szerint 1-5% közé tehető a gyermekek aránya a COVID-19 esetekben (7-8). Ebben a korosztályban az inkubációs idő általában 2-7 nap (2-25 nap) volt (9-10).

COVID-19 pozitív felnőtteknél az irodalmi adatok szerint bőrtünetek az esetek 2-20%-ában jelentkeznek (20). Gyermekeknél ez az arány még alacsonyabb, Hoang és mtsai. 2367 igazolt COVID-19 pozitív gyermeket vizsgálva mindössze 6 főnél (0,25%-ban) észleltek bőrtünetet (11). Matar és mtsai. 1020 bőrtünettel rendelkező COVID-19 beteget vizsgálva azt találták, hogy a bőrtünetek átlagosan 6,8 nappal később jelentkeztek az első SARS-CoV-2 okozta

légúti/szisztémás tünetek után (20), azonban előfordultak olyan bőrtünetek is, amelyek megelőzték a specifikus tüneteket. Más tünetek, mint például a Covid-lábuujj, elsősorban késői manifesztációként jelentkeztek (20, 41). Az urticariform, maculopapulosus és vesiculosus tünetek bármely életkorban megjelenhetnek (29). A fagyáshoz hasonló COVID-lábuujj, erythema multiforme és a MIS-C-hez kapcsolódó bőrtünetek inkább gyermekekre, fiatal felnőttekre jellemzőek (29). A pernio-szerű tünetek, a gyermekkori eseteket ismertető irodalmi adatok alapján, átlagosan 12-14 éves korban jelentkeznek (25, 27), ami egyezik az általunk ismertetett esetekben szereplő 13,75 éves átlagéletkorral. Acralis tüneteknél számos klinikai vizsgálat során nem igazolódott nemek közötti különbség (27), azonban egyes közlemények szerint az eseteinkhez hasonlóan férfi dominancia jellemző (25-26). A bőrtünetek és a SARS-CoV-2 vírus infekció közötti összefüggés bizonyításához szükség lenne egy szenzitív

és specifikus vizsgálati módszerre, amelynek segítségével az adott bőrtünet háttérében biztosan bizonyítani lehetne a SARS-CoV-2 vírust. A felmerülő esetekben vizsgálni szükséges az epidemiológiai adatokat, a lehetséges COVID-19 expozíciót, az anamnesztikus adatokat (felső légúti infekció, láz, stb.), illetve a jellegzetes bőrtüneteket (5. ábra) (24).

A SARS-CoV-2 vírus nukleinsav kimutatásának gold standardja a RT-PCR (Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction) technikán alapuló módszer, melyhez elsősorban nasopharyngealisan kell mintát venni, de az oropharyngealis mintavétel is elfogadható. A teszt specifikus, de szenzitivitása változó, ezért negatív esetben sem lehet teljesen kizárni a lehetséges COVID-19 infekciót. Mivel a vírust a tünetek megjelenésének első napjaiban lehet a legnagyobb valószínűséggel kimutatni (24), bőrtünetek esetén a PCR-teszt elsősorban akkor szokott pozitív eredményt mutatni, ha a bőrtünetek



5. ábra

Diagnosztikus algoritmus SARS-CoV-2 infekcióval összefüggésbe hozható bőrtünetek esetén.

Forrás: Andina S. és mtsai. (24)

megjelenésekor még vannak szisztémás tünetek is. Ilyen esetekben mindenképpen javasolt PCR-teszt elvégzése. Ha a bőrtünetek izoláltan jelentkeznek, legtöbbször PCR-teszttel a *SARS-CoV-2* vírust már nem lehet kimutatni (24, 35, 41). Eseteinkben a *SARS-CoV-2* PCR vizsgálat mind az 5 gyermeknél negatív volt, ami valószínűleg korábban történő infekcióra utal.

A tüneteket megelőzően lezajlott *SARS-CoV-2* infekciót *SARS-CoV-2* vírus specifikus ellenanyag vizsgálattal lehet igazolni. Az eddigi vizsgálatok alapján a szerokonverzió IgM esetében átlagosan 5-12 nap, az IgG és IgA leghamarabb 14 nap után mutatható ki (7). A korábbi kutatások szerint IgM és IgG típusú antitest bőrtünetek esetén legtöbbször nem volt kimutatható (24, 35). Az IgA-szint mérésének gyakorlati felhasználhatósága az irodalmi adatok alapján további kutatást igényel, ugyanis *El Hachem és mtsai.* 19 acralis tünetekkel rendelkező esetből 6-nál *SARS-Cov-2* tüske protein S1 doménje elleni IgA-ellenanyagot tudott kimutatni (25). Eseteinkben az elektrokemilumineszcens-immunoassay módszerrel történő ellenanyagvizsgálat (IgM, IgG, IgA) során magas ellenanyag titer 2 esetben (1. és 5. eset) igazolódott, illetve egy másik esetben (3. eset) kétes pozitív eredmény után egy hónappal szintén magas ellenanyag szint volt kimutatható. Ezen titeremelkedés alapján (3. eset) valószínű, hogy sok esetben túl korán történik a vizsgálat és az ellenanyag szint még nem éri el a kimutatható szintet.

A laboratóriumi paraméterekben esetenként a D-dimer enyhén megemelkedhet, azonban a felnőttekre jellemző, acralis cianotikus tünetek esetén észlelt hiperkoagulábilis állapot, illetve DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) gyermekeknél nem jellemző. Az autoimmun panel és a cryoglobulin vizsgálat a legtöbb esetben szintén negatív, *Torreló és mtsai.* anti-cardiolipin antitest emelkedésről számoltak be egy esetben (37). Acralis tünetekkel rendelkező eseteinkben az irodalmi adatoknak megfelelően, vérkép, rutin laborvizsgálatok, gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek, autoimmun szerológiai vizsgálat során egy esetben (1. eset) észlelt enyhe leukocytosis és eosinophilián kívül eltérés nem igazolódott, a D-dimer szintén csak egy esetben (1. eset) volt emelkedett.

Az acralis tünetek prognózisa kifejezetten jó (20), általában tüneti kezelés mellett 2-4 hét után maradéktalanul gyógyul (21, 25-26). A súlyos szisztémás tünetekkel járó MIS-C esetén a kezelés a vitalis paraméterek stabilizálása mellett a tüneteknek megfelelően parenteralis kortikoszteroid, intravénás immunglobulin, trombocytá-aggregáció-gátló, biológiai terápia, illetve szuperinfekciók megelőzésére antibiotikum terápiával történik. Jelenleg a *SARS-CoV-2* vírus kezelésére számos készítmény áll kipróbálás illetve vizsgálat alatt, azonban az igazi megoldásnak jelen pillanatban a vakcináció tűnik. December 27-én megkezdődött Európában is az oltás a *SARS-CoV-2* vírus ellen.

Összefoglalva a tapasztalatainkat, a széles körben vitatott, perniohoz hasonló tünetek hátterében felmerül a *SARS-CoV-2* vírus provokáló szerepe. A jövőben a negatív ellenanyag titerrel rendelkező betegeknél 2-4 héttel

később, ismételt ellenanyag szint mérést tervezünk. További vizsgálatok szükségesek a bőrtünetek és az ellenanyag szint változása közötti összefüggés tisztázására.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönetet mondanak a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Központi Laboratórium osztályvezető főorvosának, Dr. Rimanóczy Évának, az osztályvezető főorvos helyettesnek, Dr. Meláth Melindának és Dr. Nagy Istvánnak a laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséért és azok értelmezéséért.

IRODALOM

1. Guan WJ., Ni ZY., Hu Y., és mtsai.: China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2020) 382, 1708-1720.
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., és mtsai.: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* (2020) 382, 727-733.
3. Gargiulo L., Pavia G., Facheris P. és mtsai.: A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. *Dermatol Ther.* (2020) 33(4), 13779.
4. Lu R., Zhao X., Li J., és mtsai.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* (2020) 395(10224), 565-574.
5. Bchetnia M., Girard C., Duchaine C., és mtsai.: The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health.* (2020) 13(11), 1601-1610.
6. World Health Organization (WHO): WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. 2020 March 11. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. Ludvigsson J.F.: Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* (2020) 9, 1088-95.
8. Livingston E., Bucher K.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* (2020) 323(14), 1335.
9. Zhonghua L.X.B.X.Z.Z.: Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. (2020) 41, 141-51.
10. Zimmermann P., Curtis N.: COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* (2020) 39(6), 469-477.
11. Hoang A., Chorath K., Moreira A. és mtsai.: COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *E Clinical Medicine.* (2020) 24, 100433.
12. Castagnoli R., Votto M., Licari A., és mtsai.: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* (2020) 174(9), 882-889.
13. Lu X., Zhang L., Du H., és mtsai.: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* (2020) 382(17), 1663-1665.
14. Bachani S., Arora R., Dabral A., és mtsai.: Clinical Profile, Viral Load, Maternal-Fetal Outcomes of Pregnancy With COVID-19: 4-Week Retrospective, Tertiary Care Single-Centre Descriptive

- Study. *J Obstet Gynaecol Can.* (2020) 1701-2163(20), 30829-X.
15. *Islam MM., Poly TN., Walther BA., és mtsai.:* Clinical Characteristics and Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* (2020) 3(7), 573468.
 16. *Edlow A.G., Li J.Z., Collier A.Y. és mtsai.:* Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open.* [Internet]. 2020 Dec 1; 3(12), 2030455. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
 17. *Recalcati S.:* Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 212-13.
 18. *Mazzotta F., Troccoli T.:* Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* (2020) 30, 71-4.
 19. *Marzano AV., Genovese G., Fabbrocini G., és mtsai.:* Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83, 280-285.
 20. *Matar S., Oules B., Sohier P. és mtsai.:* Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *JEADV.* (2020) 34, 686-689.
 21. *Galván C.C., Català A., Carretero H.G. és mtsai.:* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* (2020) 183, 71-7.
 22. *Binois R., Colin M., Rzepecki V. és mtsai.:* A case of erythema multiforme major with multiple mucosal involvements in COVID-19 infection. *Int J Dermatol.* (2021) 60(1), 117-118.
 23. *Janah H., Zinebi A., Elbenay J.:* Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 373-375.
 24. *Andina S., Belloni-Fortina A., Bodemer C. és mtsai.:* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 3. *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2020 Nov 18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207021/>
 25. *El Hachem M., Diociaiuti A., Concato C. és mtsai.:* 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.
 26. *Andina D., Noguera-Morel L., BascuasArribas M., és mtsai.:* Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37, 406-411.
 27. *Piccolo V., Neri I., Filippeschi C. és mtsai.:* Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 29-3.
 28. *Navarro L., Andina D., Noguera-Morel L., és mtsai.:* Dermoscopy features of COVID-19-related chilblains in children and adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(12), 762-764.
 29. *Andina S., Belloni-Fortina A., Bodemer C. és mtsai.:* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2020 Nov 12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180982/>
 30. *Magro CM., Mulvey J.J., Laurence J. és mtsai.:* The differing pathophysiologies that underlie COVID-19-associated perniois and thrombotic retiform purpura: a case series. *British J of Dermatol* [Internet]. 2020 Jul 22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19415>
 31. *Kanitakis J., Lesort C., Danset M., és mtsai.:* 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.
 32. *Colonna C., Spinelli F., Monzani N.A., és mtsai.:* Chilblains in children in the time of Covid-19: new evidence with serology assay, *Pediatr Dermatol.* (2020) 37(5), 1000-1001.
 33. *Colonna C., Monzani N.A., Rocchi A. és mtsai.:* Chilblain-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37, 437-40.
 34. *Baeck M., Herman A.:* COVID toes: where do we stand with the current evidence? *Int J Infect Dis.* (2021) 102, 53-55.
 35. *Le Cleach L., Dousset L., Assier H., és mtsai.:* French Society of Dermatology. Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol.* (2020) 183(5), 866-874.
 36. *Battesti G., Descamps V.:* Negative tests for SARS-CoV-2 infection do not rule out its responsibility for chilblains. *Br J Dermatol.* (2020) 183(6), 1151.
 37. *Torreló A., Andina D., Santonja C. és mtsai.:* Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37, 442-6.
 38. *Andina S., Belloni-Fortina A., Bodemer C. és mtsai.:* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2., *Clin Exp Dermatol.* [Internet]. 2020 Nov 9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166429/>
 39. *Labé P., Ly A., Sin C. és mtsai.:* Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34, 539-41.
 40. *Kest H., Kaushik A., DeBruin W., és mtsai.:* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. *Case Reports in Pediatrics.* [Internet]. 2020 Jul 17. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8875987>
 41. *Almeida G., Arruda S., Marques E., és mtsai.:* Presentation and Management of Cutaneous Manifestations of COVID-19. *J Drugs Dermatol.* (2021) 20(1), 76-83.

Érkezett: 2021.01.08.

Közlésre elfogadva: 2021.01.18.