

Manifestasi Kelainan Kulit pada Penyakit *Corona Virus* (COVID-19)

Astrid Ananda¹, Dwi Indria Anggraini², Hendra Tarigan Sibero²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

COVID-19 ditetapkan WHO menjadi pandemi sejak Maret 2020. Manifestasi kelainan kulit mulai dilaporkan terjadi pada pasien COVID-19. Pada COVID-19 terjadi respon hiperimun yang menyebabkan produksi berlebihan dari respon sitokin proinflamasi (TNF, IL-6, dan IL-1 beta) yang disebut sebagai badai sitokin. Hal ini menjadi mekanisme yang menyebabkan kerusakan lokal pada kulit. Aktivasi jalur koagulasi selama respon imun terhadap infeksi menyebabkan produksi berlebih sitokin yang berdampak pada kerusakan multiorgan. Ketidakseimbangan prokoagulan-antikoagulan memengaruhi terjadinya mikrotrombosis, *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan kegagalan multi-organ. Mekanisme ini menjelaskan kejadian lesi nekrotik, hemoragik dan livedo retikularis. Manifestasi kelainan kulit muncul antara 3 hari sebelum hingga 13 hari sesudah diagnosis COVID-19. Manifestasi yang sering muncul dapat berupa ruam morbilliform, urtikaria, erupsi vesikular (*varicella-like*), jari kaki covid (*Chilblains-like*), erupsi livedoid, dan petechiae. Daerah predileksi yang paling sering terjadi kelainan adalah tangan, kaki, dan batang tubuh. Kebanyakan manifestasi kulit ini dapat sembuh sendiri.

Kata Kunci: COVID-19, kelainan kulit, SARS-CoV-2

Cutaneous Manifestations of Coronavirus Disease (COVID-19)

Abstract

COVID-19 declared pandemic by WHO, on March 2020. Cutaneous manifestations of COVID-19 were reported. COVID-19 causes hyperimmune response due to overproduction of early response pro inflammatory cytokines (TNF, IL-6, and IL-1 beta) which is described as a cytokine storm. This mechanism caused local damage in the skin. Coagulation pathways activation during immune response to infection due to overproduction of pro inflammatory cytokines leads to multi-organ injury. Procoagulant-anticoagulant imbalance predisposes to micro thrombosis, disseminated intravascular coagulation (DIC) and multi-organ failure. This mechanism may explain the necrotic, haemorrhagic and livedo reticular lesions. These cutaneous manifestations appearance ranged from 3 days before to 13 days after diagnosis of COVID-19. The manifestations are morbilliform rash, vericular eruptions (*varicella-like*), covid toes (*Chilblains-like*), livedoid eruptions, and petechiae. Predilections of lesions are in hand, feet, and trunk. Major of these cutaneous manifestations healed spontaneously.

Keywords: COVID-19, cutaneous manifestations, SARS-CoV-2

Korespondensi : Astrid Ananda, Alamat Jl. Soetomo No.35, Penengahan, Tanjung Karang Pusat, Bandar Lampung, Lampung, HP: 085208005657, email: astridanandaa@gmail.com

Pendahuluan

Pada akhir tahun 2019, pertama kali ditemukan kasus pneumonia yang tidak teridentifikasi terjadi di Wuhan, Cina yang disebabkan oleh patogen novel coronavirus, yang dinamai dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 menjadi patogen penyebab *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dan dapat ditransmisikan melalui droplet.¹ Sejak Februari 2020, penyakit COVID-19 menyebar cepat ke luar Cina hingga ke dunia. Pada 11 Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi.² Manifestasi awal COVID-19 bervariasi berupa demam dan gejala respirasi, serta manifestasi klinis yang melibatkan sistem organ multiple,

termasuk manifestasi kardiovaskular, gastrointestinal, dan kulit.^{3,4}

WHO melaporkan terdapat 69 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 di dunia pada tanggal 11 Desember 2020. Termasuk di dalamnya 1,57 juta kematian. Asia tenggara menjadi urutan ketiga dengan kasus terbanyak setelah Amerika dan Eropa, yaitu pada tanggal 11 Desember 2020 terdapat 11,2 juta kasus terkonfirmasi. Di Indonesia, sejak 3 Januari hingga 11 Desember 2020, WHO melaporkan 598.933 kasus terkonfirmasi positif dengan 18.336 kematian.²⁵

Manifestasi kelainan kulit pada COVID-19 pertama kali dilaporkan pada awal April 2020 oleh dermatologis Perancis. Selain itu terdapat dermatologis Italia dan Perancis menyadari lesi

kulit ini, ketika angka kejadian COVID-19 yang tinggi di negara tersebut. Kemudian disusul oleh laporan di negara Eropa dan Amerika. Lesi kulit tersebut semakin banyak dilaporkan sejak dilaporkan pertama kali oleh Recalcati.⁵ Galvan Casas *et al*⁷ telah melakukan penelitian prospektif cepat di Spanyol terhadap 375 kasus kelainan kulit pada pasien COVID-19. Sachdeva *et al* juga melaporkan 3 kasus manifestasi kelainan kulit yang muncul pada pasien COVID-19 di Milan.

Manifestasi kelainan kulit ini dapat berguna untuk mengidentifikasi orang tanpa gejala COVID-19. Gejala kulit yang mungkin timbul sebelum gejala respirasi pada pasien COVID-19, dapat meningkatkan kewaspadaan dengan isolasi mandiri dan pemeriksaan segera, sehingga akan membantu untuk menghambat laju transmisi dari virus yang sangat infeksius ini.⁶

Isi

Menurut Sachideva *et al*,¹² waktu munculnya manifestasi kelainan kulit ini antara 3 hari sebelum hingga 13 hari setelah diagnosis, dan 12,5% terjadi saat diagnosis atau saat onset gejala muncul, 69,4% nya muncul setelah diagnosis COVID-19. 74% mulai muncul kelainan kulit dalam 7 hari, 6% dilaporkan setelah 7 hari. 100% dari 50 kasus sembuh dari lesi kulit dalam waktu 10 hari, 48% lesi sembuh dalam 7 hari dan 50% lesi sembuh setelah 7 hari.

Galvan Casas *et al*⁷ mengumpulkan data sejak 3 April hingga 16 April 2020 di Spanyol, mengolah data 375 kasus. Mereka mengklasifikasikan manifestasi kelainan kulit COVID-19 menjadi 5 grup, yaitu erupsi makulopapular pada 47% kasus, lesi urtikaria pada 19% kasus, eritema dengan vesikel atau pustul di akral pada 19%, erupsi vesikular lain 9% dan erupsi livedoid atau nekrosis 6%.

a. Erupsi makulopapular (*morbiliform rash*)

Morbiliform rash merupakan morfologi yang sering muncul pada pasien dengan eksantema. Penelitian cohort pada 18 pasien COVID-19 yang mengalami manifestasi kelainan

kulit, 14 diantaranya (77,8%) mengalami morbiliform rash.⁵ Masih menjadi tipe lesi terbanyak, pada penelitian oleh Galvan Casas *et al*⁷ sekitar 47% dari 375 kasus yang diteliti memiliki gambaran lesi makulopapular.

Peneliti di Spanyol menemukan erupsi morbiliform pada pasien-pasien COVID-19, dan setidaknya ada 1 kasus yang diikuti oleh purpura fokal.^{14 16} Lesi ini dapat disertai dengan pruritus dan nyeri yang biasanya muncul pada hari ketiga dan hilang dalam 8 hari.²⁶

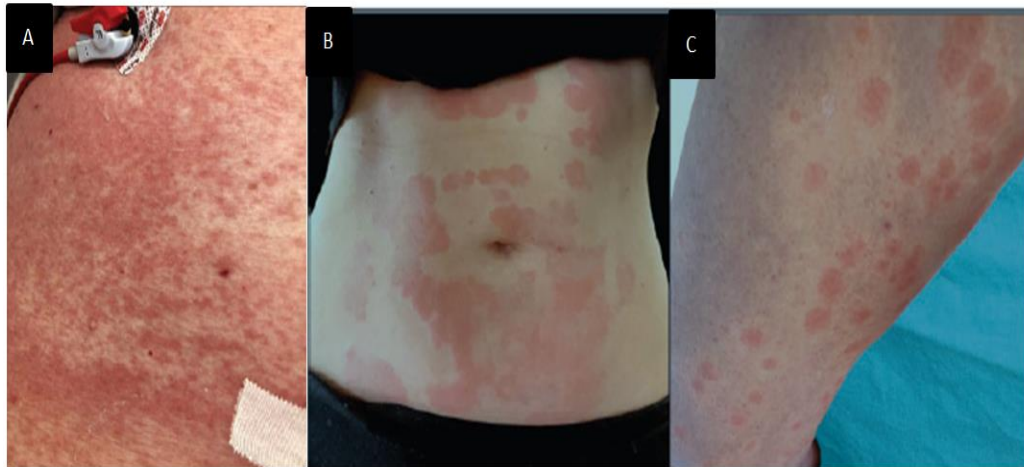
Ruam ini muncul karena vaskulitis mikrovaskular difus yang terjadi akibat aktivasi komplemen. Selain itu ditemukan peningkatan limfosit tanpa eosinofil, edema stratum papilaris dermis, spongiosis epidermis, serta infiltrat limfohistiositik.^{26 27}

b. Urtikaria

Urtikaria sangat mungkin muncul sebagai manifestasi kulit dari COVID-19. 19% dari penelitian yang dilakukan pada 375 kasus di Spanyol memberikan gambaran urtikaria.⁷ Menempati urutan kedua sebagai gambaran lesi tersering yang muncul. Dari 18 pasien penelitian yang dilakukan di Italia, 3 diantaranya mengalami urtikaria.⁵ Fernandez-Nieto *et al*¹⁶ menemukan seorang pasien di Madrid dengan ruam urtikaria yang muncul 6 hari setelah gejala awal COVID-19 muncul.

Lesi ini menyerang orang dewasa dan usia lanjut. Lesi kadang disertai dengan rasa gatal dan dikaitkan dengan beratnya penyakit. Urtikaria biasa muncul di kepala, batang tubuh, ekstremitas, telapak tangan dan kaki. Umumnya urtikaria muncul bersamaan dengan manifestasi COVID-19. Ditemukan infiltrat limfosit perivaskular, eosinofil dan edema pada lapisan dermis bagian superfisial.^{6 26 27}

Henry D *et al* melaporkan kasus COVID-19 dengan urtikaria yang mengalami gatal pada wajah dan akral serta mengalami nyeri sendi setelahnya. 48 jam kemudian baru muncul demam dan nyeri dada. Pada kasus ini, urtikaria muncul sebelum demam dan gejala respirasi yang biasa timbul pada pasien COVID-19.²⁸



**Gambar 1. Pria 68 tahun dengan ruam morbilliform di abdomen (A).²¹
Wanita 39 tahun dengan urtikari di batang tubuh (B) dan paha (C).²¹**

c. Erupsi vesikular

Beberapa penelitian menunjukkan adanya manifestasi kelainan kulit berupa *varicella-like vesicular eruption* pada pasien COVID-19.^{8,9} Sachdeva *et al*²⁹ melaporkan terdapat 34,7% kasus COVID-19 yang memiliki gambaran erupsi vesikular. Sebuah penelitian terbaru menyatakan bahwa erupsi papulovesikular (*varicella-like*) jarang namun spesifik untuk COVID-19.¹⁷ Galván Casas *et al*⁷ melaporkan ruam ini biasa muncul pada batang tubuh. Penelitian cohort di Italia menunjukkan terdapat 22 pasien dengan erupsi *varicella-like* vesikulopapular sebagai manifestasi kelainan kulit terbanyak.⁹ Jimenez-Cauhe *et al*¹⁴ meneliti bahwa semua pasien dengan manifestasi kelainan kulit, lesi kulit muncul pertama sebagai papul eritematosa yang secara progresif berubah menjadi pseudo-vesikel. Terdapat edema pembuluh darah, infiltrat limfosit perivaskular, dan ekstrasvasasi sel darah merah.²⁷

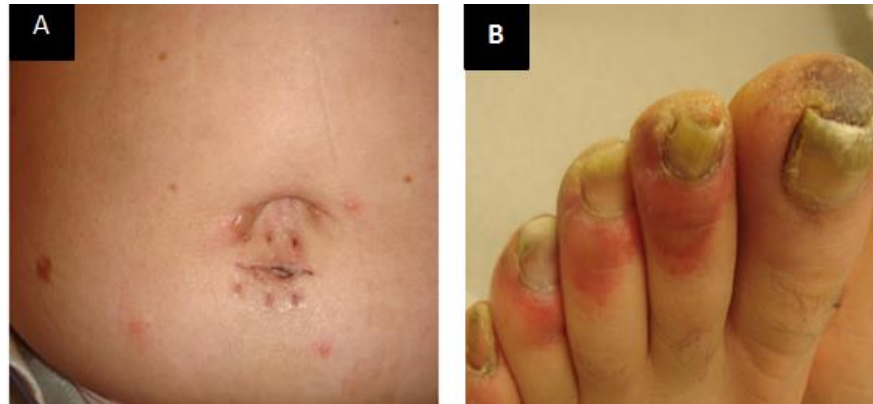
Lesi vesikular biasanya terjadi pada usia dewasa dan tua. Berbeda dengan urtikaria, lesi ini biasanya muncul setelah timbulnya manifestasi COVID-19 ekstrakutan.⁶ Di Italia, dari 22 Laporan kasus COVID-19 yang mengalami lesi vesikular, usia rata-rata pasien adalah 60 tahun. Lesi ini bertahan hingga 8 hari, dimana 72,7% lesi menyebar. Rasa gatal juga dirasakan pada hampir 41% kasus.²⁹

d. COVID toes (*chilblain-like*)

Lesi kutan pada akral telah dilaporkan terjadi pada pasien COVID-19. *Covid toes* atau jari kaki covid, yang juga disebut dengan pseudo-chilblain atau lesi pernio-like, merupakan tipe ruam yang paling sering muncul pada penelitian.¹² Lesi pernio (*chilblain-like*) digambarkan sebagai eritematous-violaceous atau makula purpurik pada jari tangan, siku, jari kaki dan bagian lateral dari kaki.¹⁸ Lesi ini bisa dalam berbagai bentuk. 2 orang tanpa gejala yang terdiagnosis COVID-19 di Kuwait dilaporkan memiliki manifestasi kelainan kulit berupa lesi akral perniososis-like.¹⁰ Fernandez-Nieto *et al*¹⁵ melaporkan lesi akro-iskemik akut pada 132 pasien, dimana 72% pasien mengalami lesi *chilblain-like*, dan semua berlokasi di distal.

Lesi ini biasa terjadi pada pasien dewasa muda dan muncul setelah onset gejala COVID-19 lain.¹² Menurut Galvan Casas *et al* dalam penelitiannya, *Covid toes* secara signifikan berhubungan dengan pasien usia muda dan pasien yang penyakitnya lebih ringan.⁷ Lesi ini akan sembuh total dalam 2 minggu tanpa pengobatan.⁴

Pada penelitian serial kasus di Italia, gejala awal yang muncul adalah ruam eritema yang keunguan kemudian menjadi lesi purpura. Lesi ini menjadi ulkus dengan jaringan yang nekrotik. Ditemukan pula sensasi seperti terbakar dan gatal. Pada histopatologi, ditemukan vaskulitis, thrombus, atau keduanya.^{26 27}



Gambar 2. Chickenpox-like rash (A)⁷ Covid toes/Chilblain-like (B)²³

e. Erupsi livedoid

Menurut penelitian yang dilakukan Galvan Casas *et al*⁷ gambaran erupsi livedoid berupa pola seperti jaring keunguan, terjadi pada 21 kasus atau 6% kasus penelitian. Pada COVID-19 berat bisa menyebabkan hiperkoagulasi dan *Disseminated Intravaskular Coagulation* (DIC) dengan hasil pemeriksaan laboratorium berupa peningkatan D-dimer, fibrinogen dan produk degradasi fibrinogen dan pemanjangan prothrombin time. Hal ini bisa menyebabkan akrosiskemia dengan sianosis jari tangan dan kaki, bula kutaneus, dan gangren kering.¹⁹ Lesi ini penting karna bisa menjadi *secondary COVID-19 induced* vaskulopati thrombosis. Lesi livedoid ini bisa terjadi pada pasien COVID-19 dengan vaskulopati

trombosis sistemik, penting untuk bisa mengenali tandanya, selain itu lesi ini memiliki nilai prognostik bagi pasien.¹¹

f. Ruam *petechiae*/purpura

Kasus pertama yang dilaporkan di Thailand merupakan seorang pasien dengan COVID-19 yang memiliki ruam kulit *petechiae*, yang mana misdiagnosis sebagai dengue, karena masih tingginya angka dengue di negara tersebut. Setelah dilakukan RT-PCR kemudian pasien terkonfirmasi COVID-19.¹³ Seorang pria 48 tahun memiliki gejala COVID-19 dari Spanyol dilaporkan mengalami manifestasi kelainan kulit berupa makula eritematous, papul dan *petechiae* yang terdistribusi asimetris di perifleksural.²⁰

Tabel 1. Predileksi Lokasi

Lokasi Predileksi	Ukuran Sampel ²⁴ , N (%)
Wajah/leher	15 (3,0)
Dada/Abdomen	2 (0,4)
Batang tubuh/punggung	52 (10,2)
Lengan/Kaki	17 (3,3)
Tangan/Kaki	280 (55,1)
Telapak tangan/kaki	6 (1,2)
Campuran ⁷	136 (26,8)
Total	508 (100)

Tabel 2. Karakteristik manifestasi kelainan kulit COVID-19²²

Karakteristik	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Usia	Anak-anak	Usia Pertengahan	Usia tua
Lesi	COVID toes	Lesi di batang tubuh	Seluruh tubuh
Tipe Lesi	Kebanyakan <i>Chilblain-like</i>	Morbiliform/Vesikular	Hemoragik/Levidoid
Keparahan	Rendah	Sedang	Sangat tinggi
Tatalaksana	Sembuh Sendiri	Tatalaksana gejala	Tatalaksana Rumah

			Sakit/ICU
Gejala	Asimtomatik	Gejala sedang	Gejala berat
SARS Virus	Negatif	Positif/negatif	Positif
Trombosis/Lesi emboli	Tidak ada	Tidak terlihat	Sering terlihat
Manajemen	OPD	OPD/Rumah Sakit	Rumah Sakit/ICU
Prognosis	Baik	Baik	Hati-hati
Hasil	Baik	Baik	Beberapa bisa fatal
Komorbiditas	Tidak ada	Bisa muncul/bisa tidak muncul	Biasanya muncul

Simpulan

Ruam kulit dapat muncul menjadi salah satu manifestasi COVID-19 akibat badai sitokin maupun ketidakseimbangan koagulasi. Manifestasi kelainan kulit ini dapat muncul 3 hari sebelum hingga 13 hari setelah diagnosis COVID-19. Manifestasi yang sering muncul dapat berupa erupsi makulopapular, urtikaria, erupsi vesikular (*varicella-like*), COVID toes (*Chilblain-like*), erupsi livedoid, dan petechiae. Daerah predileksi yang paling sering adalah tangan, kaki, diikuti batang tubuh. Manifestasi kelainan kulit ini dapat muncul sebelum gejala COVID-19 itu sendiri atau baru muncul di akhir perjalanan penyakit. Kebanyakan manifestasi kulit dapat sembuh sendiri, namun erupsi livedoid menjadi penanda prognosis buruk pada pasien, sehingga harus ditangani di Rumah Sakit atau *Intensive Care Unit* (ICU).

Daftar Pustaka

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
- Ng OT, Marimuthu K, Chia PY, et al. SARS-CoV-2 Infection among travelers returning from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 12.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
- Muhammad Hanif, Mukarram Jamat Ali, Qianlan Xi, Muhammad Adnan Haider, Muhammad Umer Ahmed, FNU Sundas, Mansoor Rahman. Cutaneous Manifestations in Patients with COVID-19: A Review. *Archives of Internal Medicine Research* 3 (2020): 162-167.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Mar 26.
- Daneshgaran. G, Dubin.D.P, and Gould.D.J. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. Agustus 2020.
- Galván C, Casas A, Catal G. Carretero Hernández et al: Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*; 2020.
- Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 15.
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthema as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 16.
- Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease. First report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020 Apr 17.
- Otto MA. Skin manifestations are emerging in the coronavirus pandemic. *Dermatology News* April 3, 2020. Tersedia dari : <https://www.mdedge.com/dermatology/article/220183/coronavirus-updates/skin-manifestations-are-emerging-coronavirus-pandemic>.
- Piccolo V, Neri I, Manunza F, Mazzatenta C, Bassi A. Chilblainlike lesions during the COVID-19 pandemic: should we really worry? *Int J Dermatol*. 2020.

13. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol* 82 (2020): e177.
14. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol* (2020).
15. Fernandez-Nieto, J. Jimenez-Cauhe, A. Suarez-Valle et al., "Comment on "Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak"" *Journal of the American Academy of Dermatology*, In press.
16. Fernandez-Nieto, D. Ortega-Quijano, G. Segurado-Miravalles, C. Pindado-Ortega, M. Prieto-Barrios, and J. Jimenez-Cauhe, "Comment on: cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020; 34(6):252–54.
17. A. V. Marzano, G. Genovese, G. Fabbrocini et al., "Varicellalike exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients," *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83(1):280–85.
18. Feldman SR and Freeman EE. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : Cutaneous Manifestations and issues related to dermatologic care. 2020.
19. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41:E006.
20. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. Petechial skin rash associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol*. 2020.
21. Young, S, Fernandez A.P. Skin Manifestations of COVID-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. May 2020.
22. Prasad A. S. V. A Looking Beyond the Cutaneous Manifestations of Covid 19- Part 1: The Clinical Spectrum - A Review. *Asian Journal of Research in Dermatological Science*. 2020; 3(3):34-45.
23. Wollina U, Karada_g AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatologic Therapy*. 2020;e13549
24. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.
25. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Last Updated 11/12/2020. Tersedia dari : <https://covid19.who.int/>
26. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020.
27. Gupta S, Gupta N, Gupta N. Classification and pathophysiology of cutaneous manifestations of COVID-19. *Int J Res Dermatol*. 2020; 6(4):1-5.
28. Henry D, Acerman M, Sanoelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption on COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:241-90.
29. Varicela-like exanthema as a specific COVID-19 associated manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):280-5.