



Patomekanisme dan Manifestasi Infeksi COVID-19 pada Kulit

Oktatika Pratiwi Agustinus

RS Port Medical Center, Tanjung Priok, Jakarta Utara, Indonesia

ABSTRAK

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) hingga saat ini masih menjadi pandemi. Keluhan utama infeksi COVID-19 lebih banyak pada saluran pernapasan, namun ternyata dapat menyerang organ tubuh lain, salah satunya kulit. Peranan ACE2 dalam infeksi COVID-19 menimbulkan beragam manifestasi klinis pada berbagai sistem organ. Artikel ini membahas patomekanisme infeksi COVID-19 pada kulit, berbagai pola manifestasi penyakit kulit, serta berbagai hal yang berkaitan dengan kemunculan lesi kulit pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, manifestasi kulit, SARS-CoV-2

ABSTRACT

COVID-19 (coronavirus disease 2019) infection caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) remains a worldwide pandemic. The main symptom of COVID-19 infection is mostly on respiratory system. Nevertheless, it can also attack other organs, including skin. ACE2 plays a role in COVID-19 infection to many clinical manifestations at system organs. This article reviews COVID-19 infection pathomechanisms towards the skin, patterns of skin manifestations, and various factors in relation to occurrence of skin lesion in COVID-19 patients. **Oktatika Pratiwi Agustinus. Pathomechanism and Pattern of Skin Manifestation of COVID-19.**

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, skin manifestation



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Kasus pertama COVID-19 di dunia dilaporkan di Wuhan, Cina, pada Desember 2019, dengan gejala infeksi umum saluran napas bawah, berupa demam, lemas, yang paling banyak dikeluhkan berupa batuk kering dan sesak. Patogen penyebab COVID-19, yang dikenal sebagai SARS-CoV-2 menyebar cepat ke seluruh dunia, sehingga COVID-19 ditetapkan oleh WHO sebagai pandemi.^{1,2} SARS-CoV 2 adalah virus berkapsul yang terdiri dari ss-RNA (*RNA single-stranded*), termasuk famili *coronavirus*. Virus ini masuk ke dalam sel melalui reseptor ACE2 dengan daerah primer di paru. Namun, terdapat laporan kasus dan penelitian manifestasi kulit terkait infeksi COVID-19.²⁻⁴ Artikel ini membahas berbagai manifestasi dan patomekanisme infeksi COVID-19 pada kulit, serta berbagai faktor yang dapat berperan dalam kemunculan lesi kulit pada infeksi COVID-19.

LESI KULIT PADA INFEKSI COVID-19

Serupa influenza, gejala COVID-19 secara umum adalah demam, sesak, batuk, lemas, hilangnya penghiduan; keluhan lain pada saluran cerna seperti diare, mual, dan muntah. Gejala pada kulit sering diabaikan, sehingga tidak semua penderita COVID-19 melaporkan keluhan tersebut.³ Persentase manifestasi kulit pada COVID-19 bervariasi.⁴⁻⁷ Data manifestasi

kulit pada pasien COVID-19 masih sangat terbatas. Penelitian di Italia menyimpulkan bahwa persentase kelainan kulit pada penderita COVID-19 sebesar 20,4% (18 dari 88 pasien).^{6,8} Meskipun cukup jarang, manifestasi kulit pada penderita COVID-19 dilaporkan makin meningkat.⁶

Keluhan pasien dapat berupa rasa gatal,

Tabel 1. Pola lesi kulit yang berhubungan dengan infeksi COVID-19.^{5,7,10}

Pola	Sub-tipe	Lokasi	Onset	Usia	Gejala
Eksantema	<i>Varicella-like papulo-vesicular</i>	Batang tubuh, anggota gerak	Cepat	Mayoritas dewasa	Pruritus
	Ruam morbilliformis/makulopapular	Batang tubuh, anggota gerak	Cepat	Dewasa	Pruritus
Vaskular	<i>Chilblain-like lesions (COVID toe)</i>	Jari-jari	Lambat	Mayoritas anak	Pruritus
	<i>Lesi purpuric/petechial</i>	Batang tubuh, bokong, anggota gerak	Lambat	Dewasa	Terbakar
	<i>Lesi livedoid</i>	Anggota gerak	Lambat	Dewasa	-
Urtikaria	Biduran	Wajah, tubuh bagian atas	Cepat	Dewasa	Pruritus, demam
Akropapular	Papul eritema	Anggota gerak	Lambat	Dewasa	Pruritus

Alamat Korespondensi email: oktatikapratiwi@yahoo.co.id



TINJAUAN PUSTAKA



nyeri, terbakar, dapat pula tidak bergejala (asimtomatik).⁸ Dalam penelitian pada 72 pasien COVID-19, lesi kulit muncul bervariasi dalam 3 hari sebelum sampai 13 hari setelah diagnosis COVID-19 ditegakkan.⁵

Tidak ada lesi kulit khas (patognomonik) pada COVID-19.⁸ Lesi kulit yang sering menyertai COVID-19 berat memberikan gambaran iskemik berat (gangguan koagulasi), berupa *cyanosis purpura*, *hemophysallis*, dan gangren kering. Kulit yang berwarna lebih gelap, diduga terkait dengan kerusakan organ multipel dan iskemia sistemik.^{4,9}

Manifestasi penyakit kulit pada pasien COVID-19 jarang dikenali karena minimnya pemeriksaan dan konsultasi dermatologis selama masa pandemi. Berikut rangkuman pola manifestasi kulit (Tabel 1) dan gambaran lesi kulit pada infeksi COVID-19 (Tabel 2).^{5,7,10}

BERBAGAI POLA LESI KULIT PADA INFEKSI COVID-19.⁷

A. Pola Eksantema

A.1 *Varicella-like Exanthema*

Pola ini disebut sebagai manifestasi kulit yang cukup spesifik pada COVID-19 dengan karakteristik lesi monomorfik-papulovesikuler. Lesi muncul pada median 3 hari setelah gejala sampai median 8 hari. Pola ini berkaitan dengan keparahan tingkat sedang pada pasien usia pertengahan. Gambaran histologi: degenerasi vakuolar dengan susunan keratinosit tidak teratur, membesar, dan berinti banyak disertai sel apoptotik, dapat pula disertai infiltrat peradangan.

A.2. Eksantema Makulo-Papular/Ruam Morbiliformis

Gambaran klinis menyerupai eksantema oleh virus secara tipikal. Muncul disertai gejala lain dengan periode 3 – 10 hari. Berkaitan dengan kondisi berat pada usia tua. Gambaran biopsi berupa eksantema non-spesifik pada virus, seperti spongiosis ringan dan infiltrat limfositik perivaskular ringan.

B. Pola Vaskular

Gambaran lesi secara umum berupa lesi livedoid, *purpuric*, dan nekrotik di akral. Gambaran klinis berupa lesi trombotik atau mikrotrombotik. Beberapa disertai kelainan autoimun berupa *immune thrombocytopenic purpura* dan *antiphospholipid antibody syndrome*.

B.1 *Chilblain-like (Perniosis-like Skin Lesions)*

Manifestasi berupa eritema disertai edema, dapat berevolusi menjadi bula. Distribusi asimetris dengan keluhan gatal dapat disertai nyeri. Mengenai usia muda dengan gejala ringan, tanpa gejala sistemik; dapat sembuh dalam 2-4 minggu tanpa terapi. Hal yang masih membingungkan adalah rendahnya persentase positif PCR SARS-CoV-2, diduga karena rendahnya virulensi serta *onset* lesi yang muncul lambat, sehingga sudah negatif saat pemeriksaan.

B.2 Lesi *Purpuric/Petechial*

Lesi ini dapat muncul kapanpun pada pasien

COVID-19. Sulit dibedakan dari *dengue* atau karena terapi *hydroxychloroquine* dan *lopinavir/ritonavir*.

B.3 Lesi Livedoid

Dapat muncul kapanpun pada pasien COVID-19, biasanya pada pasien usia lanjut dengan penyakit berat, prevalensinya 6%.

C. Pola Mirip Urtikaria

Pola ini berupa pruritus ringan dengan ruam kemerahan yang tersebar dan sembuh dalam beberapa hari. Prevalensinya 19%, muncul bersamaan dengan gejala sistemik pada kasus COVID-19 berat.

Tabel 2. Gambaran lesi kulit pada infeksi COVID-19.⁴

Gambaran Lesi Kulit			Keterangan
			Ruam vesikuler pada pasien COVID-19: (A) Karakteristik monomorfik, di punggung; (B) Lesi polimorfik difus pada batang tubuh dan ekstremitas, (C) Lesi berkelompok pada batang tubuh
			Lesi makulopapular pada pasien COVID-19: (A) Distribusi perifolikular pada paha, (B,C) Pasien anak usia 11 tahun, terdistribusi pada wajah dan bahu. Durasi lesi 5 hari
			Ruam urtikaria pada pasien COVID-19: (A) Lesi urtikaria di bokong dan sisi proksimal ekstremitas bawah (paha), (B) Ruam urtikaria di leher dan dada, (C) Pasien 39 tahun dengan ruam urtikaria generalisata yang muncul 2 hari sebelum gejala demam, menggigil, mialgia, dan nyeri kepala. Lesi terdapat di paha
			<i>Chilblain-like rash</i> pada pasien COVID-19 (COVID toes): (A) Jari kaki, (B) Jari tangan, (C) Jari tangan pasien anak tanpa riwayat <i>chilblain</i>
			Ruam <i>petechial/purpuric</i> pada pasien COVID-19: (A) Ruam <i>purpuric</i> di punggung yang berhubungan dengan infeksi COVID-19 ringan, (B) Ruam dengan eritema, lesi petekie menyebar pada perut dan lengan, (C) Lesi pada lutut
			Ruam <i>livedoid</i> pada pasien COVID-19: (A) Sering disebabkan vaskulopati, lesi pada bokong, (B) Lesi pada ekstremitas bawah (paha) dengan karakteristik <i>livedo racemose</i> , (C) Lesi pada pasien ter-intubasi dengan gejala sistemik berat



TINJAUAN PUSTAKA



D. Erupsi Akropapular

Lesi ini dapat karena beberapa penyakit virus lain. Mekanisme imunopatologi lesi ini diduga berhubungan dengan kompleks imun atau reaksi hipersensitivitas tipe lambat, hal ini berlaku pula pada erupsi papular pada pasien COVID-19.

PATOMEKANISME

Terdapat tiga rute utama transmisi COVID-19, yaitu transmisi melalui droplet, kontak, dan aerosol.² Banyak studi yang mengkaitkan berbagai manifestasi kulit SARS-CoV2 dengan ekspresi ACE2 pada reseptor jaringan kulit setelah virus masuk ke sirkulasi darah dan bereplikasi (viremia). Reseptor ACE2 terdistribusi di beberapa organ, seperti mulut, hidung, paru, arteri, jantung, ginjal, saluran cerna, organ berotot polos, dan hati.¹¹

Berdasarkan *review* literatur, patomekanisme infeksi SARS-CoV-2 hingga menimbulkan gejala pada kulit dapat dirangkum dalam skema berikut (**Skema**).¹¹ SARS-CoV-2 mengandung material genetik ss-RNA, yang terdiri dari protein *envelope* (E), *spike* (S), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N). Invasi SARS-CoV-2 ke dalam sel inang dimulai dari perlekatan glikoprotein *spike* pada reseptor ACE2 dengan bantuan enzim *transmembrane protease serine 2*, terjadi fusi membran kemudian RNA virus mulai bereplikasi bersama dengan protein E dan N membentuk

vesikel yang mengandung virion, menembus membran, serta menginfeksi sel lainnya dan terus bereplikasi.³ Ekspresi ACE2 yang berikatan dengan reseptornya akan memicu reaksi imun berupa badai sitokin yang menyebabkan inflamasi.^{2,4,12}

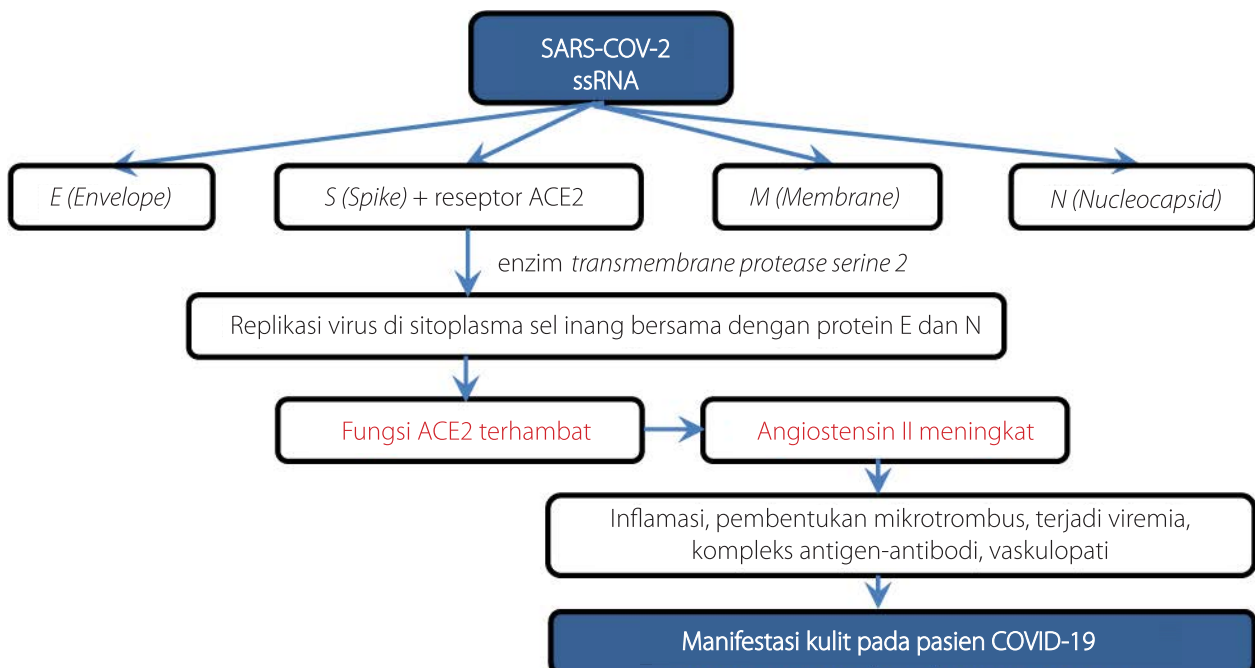
Pada jaringan kulit, reseptor ACE2 secara lebih spesifik terdapat di lapisan sel basal epidermis sampai lapisan sel basal folikel rambut, sel-sel kelenjar sebacea, serta sel otot polos di sekitar kelenjar sebacea, sel kelenjar ekrin, dan keratinosit.⁴ Ekspresi reseptor ACE2 diduga menimbulkan efek patogenik langsung yang menyebabkan reaksi akantolisis dan diskeratotik pada kulit.¹³ Selain itu, ditemukan juga peningkatan sitokin dan kemokin penanda inflamasi, aktivasi CD4+ dan CD8+ pada pembuluh darah perifer, peningkatan CCR4- dan CCR6-positif Th17 pada sel CD4T; CCR4 berdampak pada migrasi sel T ke kulit, dan ligan CCR4, CCL7, diekspresikan pada sel endotel kutan, sehingga virus yang spesifik sel T pada sirkulasi dapat bermigrasi ke jaringan kulit. Infiltrasi limfosit juga ditemukan pada lesi kulit penderita COVID-19. Hal ini diduga memicu manifestasi peradangan pada kulit.¹⁴

Urtikaria, salah satu manifestasi kulit yang sering terjadi pada pasien COVID-19 diduga disebabkan oleh reaksi silang IgM dan IgG virus dengan sel mast IgE. Reaksi ini menimbulkan degranulasi sel mast. Manifestasi klinis pada

kulit berupa biduran disertai kemerahan. Namun, hal ini masih berupa hipotesis dan diperlukan studi lanjut.⁴

Manifestasi koagulopati berupa iskemik bervariasi dari kasus ringan, seperti livedo retikularis unilateral, sampai kasus berat berupa DIC (*disseminated intravascular coagulation*).¹⁴⁻¹⁷ Diduga terdapat efek tidak langsung yang memicu reaksi imun pada kasus *immune thrombocytopenic purpura* atau respons tidak terkontrol pada pasien COVID-19 berat. Aktivasi antara jalur alternatif dan komplemen berbasis lektin diduga berperan dalam gangguan koagulasi dan kerusakan mikrovaskular membentuk mikrotrombus. Kerusakan ini meningkatkan risiko vasokonstriksi, iskemia organ, inflamasi, dan kejadian pro-koagulasi.¹⁰ Patofisiologi ini masih belum diketahui secara rinci.¹⁴

Terdapat manifestasi kulit lain seperti purpura, *Raynaud's phenomenon*, lesi *chilblain*, dan *erythema multiforme-like* pada pasien COVID-19 usia muda tanpa gejala, namun hubungannya dengan koagulopati masih belum jelas.¹⁸ Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami berbagai proses kerusakan melalui pemeriksaan biopsi kulit, serologi, dan PCR.¹⁹ Hubungan lesi kulit menyerupai *chilblain* dan kerusakan organ dalam juga masih diteliti.⁴



Skema. Patomekanisme infeksi COVID-19 hingga menimbulkan manifestasi kulit.^{2,3,11}



TINJAUAN PUSTAKA



Hal yang perlu diperhatikan dalam kemunculan lesi kulit pada pasien COVID-19 adalah ada tidaknya komorbid penyakit autoimun (psoriasis, dermatitis atopik, lupus), kondisi kulit (ada atau tidaknya infeksi virus/bakteri/jamur), riwayat pemakaian alat pelindung (masker, sarung tangan, *hand sanitizer*), kebiasaan mencuci tangan, riwayat alergi, penyakit komorbid (diabetes melitus, gagal ginjal, keganasan, kelainan darah), riwayat obat-obatan yang dikonsumsi (agen immunosupresif, obat-obatan tata laksana COVID-19, seperti *hydroxychloroquine lopinavir, ritonavir, paracetamol*), dan paparan udara dingin. Faktor-faktor tersebut dapat

dipertimbangkan sebagai diagnosis banding atau dapat pula memperberat lesi kulit, serta turut menentukan prognosis pasien COVID-19.²⁰

Sebagian besar penyakit kulit pada COVID-19 dapat sembuh spontan dengan obat-obatan dasar sesuai gejala.⁴ Mayoritas pasien meninggal karena kegagalan sirkulasi dan pernapasan, serta penyakit komorbid yang memperberat kondisi penderita. Pemakaian obat-obatan untuk tata laksana COVID-19 jarang menimbulkan efek samping, sehingga perlu diteliti lebih lanjut untuk memastikan reaksi kulit pada penderita COVID-19 oleh

infeksi virus atau efek samping obat.²⁰

SIMPULAN

Sampai saat ini, tidak ada gejala khas/patognomonik pada kulit penderita COVID-19. Patomekanisme manifestasi kulit pada infeksi COVID-19 masih berupa hipotesis; diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dan memahami kaitan antara gejala sistemik dengan gejala pada kulit. Berbagai hal seperti faktor risiko, pengobatan yang sedang dijalani, pemakaian alat pelindung, dan komorbid dapat merupakan faktor yang memperberat kondisi kulit pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-7.
- Garg S, Garg M, Prabhakar N, Malhotra P, Agarwal R. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatol Therapy*. 2020;33(6):e13859. doi: 10.1111/dth.13859.
- Ikawaty R. Dinamika interaksi reseptor ACE2 dan SARS-CoV-2 terhadap manifestasi klinis COVID-19. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteraneluwih*. 2020;1(2):70-6.
- Singh H, Kaur H, Singh K, Sen C. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review. *Adv Wound Care*. 2021;10(2):51-80.
- Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98(2):75-81.
- Su C, Lee C. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):251-2.
- Gisoni P, Plaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: A clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2499-504.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):212-3.
- Suarez-Valle A, Fernandez-Nieto D, Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Carretero I, Perez-Garcia B. Acro-schaemia in hospitalized COVID-19 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):455-7.
- Rubio-Muniz C, Puerta-Peña M, Falkenhain-López D, Arroyo-Andrés J, Agud-Dios M, Rodríguez-Peralto J, et al. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: Clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *Jo Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):574-6.
- Neri I, Guglielmo A, Viridi A, Gaspari V, Starace M, Piraccini B. The red half-moon nail sign: A novel manifestation of coronavirus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):663-5.
- Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli P, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):362-3.
- 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):559-61.
- Bosch-Amate X, Giavedoni P, Podlipnik S, Andreu-Febrer 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):548-9.
- Calvão J, Relvas M, Pinho A, Brinca A, Cardoso J. Acro-ischaemia and COVID-19 infection: Clinical and histopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):653-4.
- Gaspari V, Neri I, Misciali C, Patrizi A. COVID-19: How it can look on the skin. Clinical and pathological features in 20 COVID-19 patients observed in Bologna, north-eastern Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):552-3.
- Annunziata M, Patrà A, Ruggiero A, Di Guida A, Menicanti C, Greco V et al. Cutaneous involvement during COVID-19 pandemic: An emerging sign of infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):680-2.
- Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra V, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: A preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):291-3.
- Bouaziz J, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: A French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):451-2.
- Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork M, Thyssen J, Bieber T, et al. European Task Force on atopic dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):241-2.